

Aus dem Medizinischen Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Rolf F. Maier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Zentrum für Kinder- und
Jugendrheumatologie Garmisch-Partenkirchen



Retrospektive Untersuchung zur Häufigkeit von Proteinurie unter Sulfasalazin-Therapie bei Kindern mit Juveniler Idiopathischer Arthritis

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Friederike Korn aus Bonn

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 28.04.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund
Referent: Prof. Dr. Günter Klaus
Korreferent: PD Dr. Peter J. Olbert

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis.....	1
II.	Abkürzungsverzeichnis.....	4
III.	Zusammenfassung.....	5
1	Einleitung.....	7
1.1	Juvenile Idiopathische Arthritis.....	7
1.2	Renale Komplikationen bei der Juvenilen Idiopathischen Arthritis.....	8
1.3	Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis.....	8
1.4	Sulfasalazin als DMARD.....	8
1.5	Grundlage der Studie.....	9
2	Fragestellung der Arbeit.....	11
3	Patienten und Methoden.....	12
3.1	Patienten.....	12
3.1.1	Profil Fallgruppe.....	12
3.1.2	Profil Kontrollgruppe.....	13
3.1.3	Einschlusskriterien.....	15
3.1.4	Ausschlusskriterien.....	15
3.2	Ethik.....	15
3.3	Studiendesign.....	16
3.4	Daten.....	16
3.4.1	Gewinnung der Daten.....	16
3.4.2	Klinische Parameter.....	17
3.4.2.1	Definition der Krankheitssubtypen.....	17

I. Inhaltsverzeichnis

3.4.3	Niere.....	18
3.4.3.1	Nierenfunktionsparameter.....	18
3.4.3.2	Definition der Proteinurie.....	19
3.4.3.3	Berechnung der Proteinurie.....	19
3.4.3.4	Einteilung der Proteinurie.....	19
3.4.3.5	Beobachtungszeitraum.....	19
3.4.4	Entzündungsmarker.....	20
3.4.4.1	Biochemische Parameter.....	20
3.4.4.2	Normwerte GAP.....	20
3.4.4.3	Besonderheiten bei FG und KG.....	21
3.4.4.4	Gelenkstatus.....	21
3.4.4.5	Besonderheiten für die statistische Auswertung.....	22
3.4.5	Sulfasalazin.....	22
3.4.6	Zusatzmedikation.....	23
3.5	Statistik.....	23
3.5.1	Deskriptive Statistik: Häufigkeiten und Mittelwertvergleich.....	23
3.5.2	T-Test bei unabhängigen Stichproben.....	23
3.5.3	Chi-Quadrat-Test / 4- Felder-Tafel.....	24
3.5.4	Korrelationsanalyse.....	25
4	Ergebnisse.....	25
4.1	Charakterisierung der Gruppen.....	25
4.1.1	Klinische Parameter – Kennzahlen und T-Test.....	25
4.1.1.1	Vergleich „Sulfasalazin Ja/Nein“.....	25
4.1.1.2	Vergleich „Proteinurie Ja/Nein“.....	27
4.1.2	Biochemische Parameter – Kennzahlen und T-Test.....	28
4.1.2.1	Vergleich „Sulfasalazin Ja/Nein“.....	28
4.1.2.2	Vergleich „Proteinurie“ Ja/Nein“.....	30
4.1.2.3	Häufigkeitsverteilung Zusatzmedikation.....	31

I. Inhaltsverzeichnis

4.2	Proteinurie.....	31
4.2.1	Kreuztabelle.....	33
4.2.2	Chi-Quadrat-Test.....	34
4.2.3	Entwicklung der Proteinausscheidung.....	34
4.3	Korrelationsanalyse.....	34
4.3.1	Korrelation Mg Protein – Biochemische Parameter.....	35
4.3.2	Korrelation Mg Protein - Dauer der Erkrankung.....	37
5	Diskussion.....	39
5.1	Studiendesign.....	39
5.2	Datenerhebung.....	39
5.3	Patientenkollektiv.....	41
5.4	Diskussion Ergebnisse Proteinurie.....	43
5.4.1	Sulfasalazin als Ursache einer Proteinurie.....	43
5.4.2	Ausmaß der Proteinurie.....	48
5.4.3	Einfluss von Krankheitsaktivität und – dauer auf die Entstehung einer Proteinurie.....	49
5.5	Zusatzmedikation.....	51
5.6	Zusammenfassung Diskussion.....	54
IV	Literaturverzeichnis.....	57
V	Summary.....	65
VI	Anhang.....	67
i.	Abbildungsverzeichnis.....	67
ii.	Ehrenwörtliche Erklärung.....	69
iii.	Danksagung.....	70
iv.	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	71
v.	Lebenslauf.....	72
vi.	Datenblätter.....	73

II. Abkürzungsverzeichnis

ANA	antinukleäre Antikörper
anti-dsDNA-AK	anti- Doppelstrang-DNA- Antikörper
BSG	Blutkörpernkungsgeschwindigkeit
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-Reaktives Protein
DMARD	disease modifying anti-rheumatic drug
FG	Fallgruppe
GAP	Garmisch-Partenkirchen
Hb	Hämoglobin
IBD	Inflammatory Bowel Disease
ISG	Iliosakralgelenk
JIA	Juvenile Idiopathische Arthritis
KG	Kontrollgruppe
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NSAIDs	Nicht-Steroidale Antiphlogistika
RA	Rheumatoid Arthritis
RF	Rheumafaktor
SLE	Systemischer Lupus Erythematosus
SSZ	Sulfasalazin
Stabw.	Standardabweichung
SU	Sammelurin

III. Zusammenfassung

Das Thema der vorliegenden Studie ist die retrospektive Untersuchung der Häufigkeit einer Proteinurie unter Sulfasalazin-Therapie bei Kindern mit Juveniler Idiopathischer Arthritis (JIA). In diesem Zusammenhang wurde die Beantwortung der folgenden zwei Fragestellungen als Ziel der Studie definiert: Wird unter der Behandlung einer JIA mit Sulfasalazin (SSZ) signifikant häufiger eine Proteinurie beobachtet? Zeigt sich bei denjenigen Patienten, die eine Proteinurie aufweisen, eine erhöhte Krankheitsaktivität? Aufgeworfen wurde diese Fragestellung durch die Diskrepanzen zwischen den Literaturergebnissen und den klinischen Beobachtungen. In der Literatur finden sich nur sehr wenige Hinweise auf eine Nephrotoxizität von SSZ bei Kindern. Die klinischen Beobachtungen des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie in Garmisch-Partenkirchen deuten hingegen daraufhin, dass unter SSZ gehäuft Proteinurien auftreten.

Für die vorliegende Studie wurden die klinischen und biochemischen Daten von insgesamt 160 Patienten des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie in Garmisch-Partenkirchen erfasst und ausgewertet. Es handelte sich dabei nur um Patienten, die an einer der folgenden Subtypen der JIA erkrankt waren: Oligoarthritis Typ II, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Reaktive Arthritis und Psoriasis-Arthritis. Darüber hinaus wurden alle Patienten anhand derselben Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Die Patienten wurden dabei, je nach Therapieform, in eine Gruppe „Sulfasalazin Ja“ (N=101) und eine Gruppe „Sulfasalazin Nein“ (N=59) eingeteilt. Auf diese Weise konnte eine Fall- und eine Kontrollgruppe gebildet werden. Es wurden bei beiden Gruppen die gleichen klinischen und biochemischen Parameter sowie Informationen zu Gelenkstatus und Zusatzmedikation erfasst. Zusätzlich wurden für die Gruppe „Sulfasalazin Ja“ die wichtigsten Parameter zur Sulfasalazin-Therapie zusammengetragen.

Bei der Auswertung der Daten zeigte sich, dass die Gruppen im Hinblick auf die klinischen Parameter (Alter, Größe, Gewicht, Alter bei Krankheitsbeginn) keine signifikanten Unterschiede aufwiesen und somit vergleichbar waren. Einzig bei der Erkrankungsdauer und der Anzahl der Gelenke mit akuter Aktivität zeigte sich ein signifikanter Unterschied: die Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ waren signifikant länger erkrankt und zeigten eine geringere Anzahl von Gelenken mit akuter Aktivität. Bei drei biochemischen Parametern zeigte sich ein signifikanter Unterschied

zwischen den Gruppen. Insgesamt sprechen die Ausprägungen der biochemischen Parameter bei der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ tendenziell für eine etwas höhere Krankheitsaktivität, ohne allerdings das Signifikanzniveau zu erreichen.

Im Vergleich der Patienten mit und ohne Proteinurie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den biochemischen Parametern. Die Auswertung der Zusatzmedikation ergab eine signifikant höhere Einnahme von Methotrexat und Azathioprin in der Gruppe „Sulfasalazin Nein“. Für die Einnahme von NSAIDs zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Auswertung der erfassten Werte für die Proteinausscheidung ($\text{mgProtein}/\text{m}^2/24\text{h}$) ergab das folgende Ergebnis: In der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ konnte signifikant ($p=0,023/ p<0,05$) häufiger das Auftreten einer Proteinurie beobachtet werden. Eine Proteinurie $> 150\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ konnte in der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ bei insgesamt 36 Patienten (35,6%); in der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ bei 11 Patienten (18,6%) nachgewiesen werden. Die durchschnittliche Proteinausscheidung bei den Patienten, die in der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ eine Proteinurie aufwiesen, war höher. Bei den Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Ja“, bei denen SSZ als Reaktion auf die Proteinurie abgesetzt wurde, konnte bei 80% ein Rückgang der Proteinausscheidung beobachtet werden.

In der Korrelationsanalyse zeigten sich keinerlei Korrelationen zwischen den Protein-Werten und der Krankheitsdauer einerseits und den biochemischen Parametern andererseits.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse deutet vieles daraufhin, dass die Einnahme von Sulfasalazin assoziiert ist mit dem Auftreten einer erhöhten Proteinausscheidung. Wegweisend ist dabei vor allem der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen „Sulfasalazin Ja“ und „Sulfasalazin Nein“ und der Rückgang der Proteinausscheidung nach Absetzen von SSZ. Ein Zusammenhang zwischen erhöhter Proteinausscheidung und einer erhöhten Krankheitsaktivität lässt sich bei keiner der Gruppen nachweisen. Eine Erklärung für die erhöhte Proteinausscheidung in der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ findet sich möglicherweise in der Einnahme von bestimmten Zusatzmedikationen; dabei kommen hauptsächlich die NSAIDs und Methotrexat in Frage.

Aus diesen Ergebnissen ergibt sich die Empfehlung zur Durchführung einer prospektiven Studie zu diesem Thema, um die hier gefundenen Ergebnisse bestätigen zu können und eventuelle Konsequenzen für die klinische Anwendung von Sulfasalazin ausmachen zu können.

1 Einleitung

Das Sulfonamidderivat Sulfasalazin wird seit mehreren Jahrzehnten erfolgreich in der Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis eingesetzt. Nichtsdestotrotz sind gerade in der Anwendung bei Kindern noch Fragen bezüglich der Wirkung und Sicherheit von Sulfasalazin offen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einem speziellen Aspekt innerhalb des Wirkprofils von Sulfasalazin: der Frage der potentiellen Nephrotoxizität. Das folgende Kapitel soll zunächst einen Überblick über Inzidenz und Symptome der Juvenilen Idiopathischen Arthritis, die Therapieansätze und über die Eigenschaften des Präparats Sulfasalazin geben.

1.1. Juvenile Idiopathische Arthritis

Die Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste rheumatische Erkrankung des Kindes- und Jugendalters. Bezüglich der Inzidenz der JIA finden sich variierende Angaben in der Literatur, da diese, abhängig von ethnischen und geographischen Faktoren, stark variiert. Forscher schätzen die Inzidenz momentan auf 8-15 / 100.000 Kinder [29]. Definitionsgemäß erfolgt der Erkrankungsbeginn vor dem 16. Lebensjahr mit einer Arthritis in mindestens einem Gelenk mit einem Krankheitsverlauf über mindestens sechs Wochen, für die keine andere Ursache gefunden werden kann. Darüber hinaus finden sich häufig erhöhte Entzündungsparameter in der Laboruntersuchung. Der Krankheitsverlauf und die Symptome in den ersten sechs Monaten bestimmen maßgeblich die Zuordnung zu den verschiedenen Subtypen der JIA. Zu den Subtypen der JIA zählen nach der ILAR- Klassifikation [40] die Oligoarthritis vom Typ persistierend (≤ 4 betroffene Gelenke nach 6 Monaten) und vom Typ extended (≥ 5 betroffene Gelenke nach 6 Monaten), die Enthesitis- assoziierte Arthritis, die Psoriasis-Arthritis, die Rheumafaktor-positive /-negative Polyarthritis und die systemische Arthritis. Klassische Symptome der JIA sind Rötung, Überwärmung, nicht-traumatische Schwellung und Funktionseinschränkung in einem oder mehreren Gelenken. Hinzu kommen weitere, Subtypen-spezifische Symptome wie Hautausschlag, Fieber oder Uveitis. Extraartikuläre Manifestationen finden sich dabei vor allem bei der systemischen Verlaufsform (- Morbus Still). Der Krankheitsverlauf wird zumeist durch das Ausmaß der chronischen Synovialitis bestimmt, die zu einer progredienten Gelenkdestruktion führt.

1.2. Renale Komplikationen bei der Juvenilen Idiopathischen Arthritis

Im Gegensatz zu den rheumatischen Erkrankungen des Erwachsenen, sind renale Komplikationen oder Manifestationen bei Kindern mit JIA eher selten. Beschrieben wurden renale Komplikationen allerdings sowohl bei der oligoarthritischen und der polyarthritischen als auch bei der systemischen Form der JIA. Treten renale Komplikationen auf, handelt es sich zumeist um eine Amyloidose [3]. Diese wird als Ausdruck der zugrunde liegenden Krankheitsaktivität gesehen und scheint bei der systemischen Form tendenziell häufiger aufzutreten [7]. Als Folge einer Amyloidose kann dabei das Auftreten einer Proteinurie erfolgen.

1.3 . Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis

Die vorrangigen Ziele in der Therapie der JIA sind die Schmerzreduktion, der Erhalt der Gelenkfunktion und die Einschränkung der Entzündung. Entscheidend ist daher der frühe Beginn und das konsequente Fortsetzen der Therapie. Die medikamentöse Therapie der JIA stützt sich auf drei verschiedene Säulen [29]. Die Basis der Therapie stellen die nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) dar. Diese dienen der Linderung des Gelenkschmerzes und der Symptomkontrolle. Das Eintreten einer Wirkung kann nach ungefähr 6- 8 Wochen erwartet werden. Ein Fortschreiten der Gelenkzerstörung kann damit allerdings nur bei vollständiger Unterdrückung der Entzündung aufgehalten werden. Auf Grund dessen setzt man darüber hinaus die so genannten Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) ein. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um die Präparate Methotrexat, Sulfasalazin und Azathioprin, die einen nachgewiesenen Einfluss auf die Krankheitsaktivität haben. Die dritte Gruppe stellen die sogenannten Biologicals wie z.B. der TNF- α -Antagonist Etanercept dar. Dabei handelt es sich um Modulatoren des Immunsystems. Darüber hinaus werden intraartikuläre Steroidinjektionen zur lokalen Anwendung eingesetzt. Die systemische Gabe von Kortikosteroiden wird auf Grund der langfristigen Nebenwirkungen (Cushing-Syndrom) nur bei speziellen Indikationen eingesetzt.

1.4. Sulfasalazin als DMARD

Das Sulfonamidderivat Sulfasalazin (Azulfidine[®]) wird seit mehreren Jahrzehnten bei Erwachsenen und Kindern in der Therapie von rheumatischen Erkrankungen zur Kontrolle der Krankheitsaktivität eingesetzt. Es zählt daher zu den Disease – modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Der Wirkmechanismus von Sulfasalazin konnte bis

heute noch nicht vollständig aufgedeckt oder beschrieben werden. Es wird allerdings vermutet, dass SSZ in die Prostaglandinsynthese [22], die Funktion der Lymphozyten [4] und der Neutrophilen [44] eingreift. Eingesetzt wird Sulfasalazin vor allem in der medikamentösen Therapie der Oligoarthritis, der Enthesitis-assoziierten Arthritis, der reaktiven Arthritis und der Psoriasis-Arthritis. Weniger Anwendung findet das Präparat bei der systemischen Arthritis. Effektivität und Sicherheit von SSZ wurden in der Anwendung bei Kindern in mehreren doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien [52, 15, 5] nachgewiesen. Die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen lag dabei in einem akzeptablen Rahmen. Nichtsdestotrotz besitzt SSZ zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen. Beschrieben wurden dabei vor allem gastrointestinale Beschwerden, Leberwert-Erhöhungen, Leukopenie, Hypoimmunoglobulinämie und Kopfschmerzen [52, 15, 30, 29]. Diese unerwünschten Nebenwirkungen finden sich in gleicher Weise bei Kindern und Jugendlichen wie bei Erwachsenen.

1.5. Grundlagen der Studie

Die Studienergebnisse bezüglich einer nephrotoxischen Wirkung von Sulfasalazin sind insgesamt sehr uneinheitlich. Bei erwachsenen Patienten ist es hauptsächlich der verwandte Wirkstoff Mesalazin, unter dessen Einnahme das gehäufte Auftreten von interstitiellen Nephritiden beobachtet werden konnte [43]. Darüber hinaus konnte nur in einigen wenigen Fällen eine Nierenschädigung durch die Einnahme von Sulfasalazin beobachtet werden [8, 23].

Bei Kindern finden sich in der Literatur keine Angaben zu einer vermeintlichen Nephrotoxizität von SSZ. Es konnte ein Case Report [16] gefunden werden, in dem Nierenschädigungen bei zwei Kindern im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme von SSZ beschrieben werden. Allerdings konnten bei diesen Fällen andere Ursachen, die ebenfalls zu einer Nierenschädigung geführt haben könnten, nicht vollständig ausgeschlossen werden. Darüber hinaus konnte in keiner der führenden Studien zum Einsatz von SSZ bei Kindern eine Nierenschädigung oder erhöhte Proteinausscheidung beobachtet werden.

Diese Ergebnisse widersprechen den klinischen Beobachtungen des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie in Garmisch-Partenkirchen. Dort konnte in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Sulfasalazin das gehäufte Auftreten einer Proteinurie beobachtet werden (mündliche Information). Dabei wurde das Auftreten einer Proteinurie als Zeichen einer Nierenschädigung gewertet.

Mit dieser offensichtlichen Diskrepanz beschäftigt sich nun die vorliegende Arbeit. Mit Hilfe der retrospektiven Analyse der klinischen und biochemischen Daten der Patienten aus Garmisch-Partenkirchen soll ermittelt werden, ob unter der Therapie mit SSZ signifikant häufiger eine erhöhte Proteinausscheidung auftritt.

Im Falle eines positiven Ergebnisses dieser Studie müsste darüber nachgedacht werden, eine eventuelle prospektive Studie zu dieser Fragestellung folgen zu lassen. Denn im Hinblick auf die klinische Anwendung von Sulfasalazin wäre es wichtig, das Ausmaß der Nephrotoxizität einschätzen zu können, um dann gegebenenfalls regelmäßige Kontrollen auf erhöhte Proteinausscheidung im Urin bei den Patienten durchführen zu können.

2 Fragestellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll dazu dienen, die folgenden zwei Fragestellungen zu beantworten:

- I. Gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer Proteinurie bei der Behandlung der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit und ohne Sulfasalazin?
- II. Bestehen bei denjenigen Patienten, die eine Proteinurie aufweisen, Besonderheiten hinsichtlich der Krankheitsaktivität der Arthritis? Ist die Krankheitsaktivität höher?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurden im Laufe des Jahres 2007 Krankheitsparameter und Labordaten von insgesamt 160 aktuellen und ehemaligen Patienten des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie Garmisch-Partenkirchen erfasst und ausgewertet.

3.1.1 Profil Gruppe „Sulfasalazin Ja“ (Fallgruppe)

Bei der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ handelt es sich um Patienten, deren rheumatische Erkrankung zu mindestens einem Zeitpunkt mit Sulfasalazin behandelt wurde oder derzeit noch behandelt wird. Von insgesamt 214 in Frage kommenden Patienten konnten 101 der Fallgruppe zugeordnet werden. Es handelt sich dabei um 83 Jungen und 18 Mädchen mit einem durchschnittlichen Alter bei Erkrankungsbeginn von 11,05 Jahren (Abb.1).

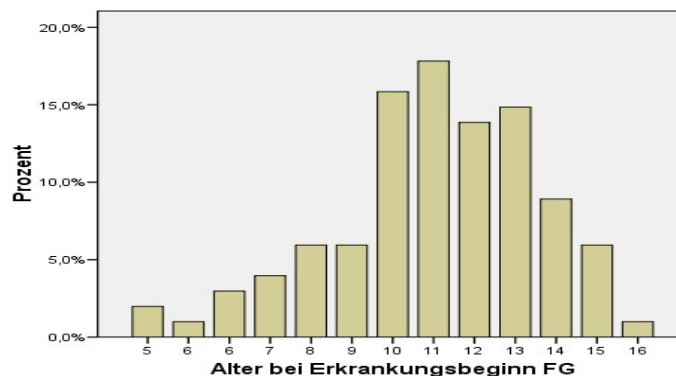


Abbildung 1

Die durchschnittliche Krankheitsdauer seit Diagnosestellung der Patienten in der Fallgruppe lag bei $117,3 \pm 39,3$ Monaten.

Die einzelnen Erkrankungssubtypen waren wie folgt verteilt (Abb.2):

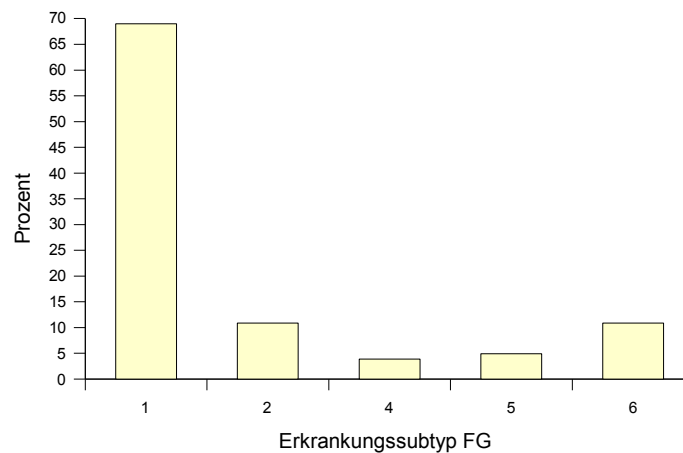


Abbildung 2

- 1 Oligoarthritis Typ II persistent (<4 Gelenke) und/oder Enthesitis-assoz. Arthritis: 70 (69%)
- 2 Oligoarthritis Typ II extended (> 4 Gelenke): 11 (10,9%)
- 3 Psoriasisarthritis: 0
- 4 Chronisch reaktive Arthritis: 4 (3,9%)
- 5 Innerhalb der zugelassenen Erkrankungen nicht eindeutig zuzuordnen: 5 (4,9%)
- 6 Oligoarthritis TypII/ Enthesitis-assoz. mit chronisch reaktiver Komponente: 11 (10,9%)

Insgesamt waren 72,2 % der Patienten für HLA-B27 positiv und bei 32,6% konnten antinukleäre Antikörper (ANA) nachgewiesen werden. Ein positiver Nachweis für den Rheumafaktor (RF) lag bei 2,9 % aller Patienten vor.

Die Patienten erhielten zwischen 1000 und 3000 mg Sulfasalazin pro Tag (MW 1466,75±456,7 mg/d). Die mittlere Therapiedauer mit Sulfasalazin lag bei 19,76 (± 16,32) Monaten.

3.1.2. Profil Gruppe „Sulfasalazin Nein“ (Kontrollgruppe)

Die Gruppe umfasst insgesamt 59 Patienten, davon 17 Mädchen und 42 Jungen. Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn liegt bei 11 Jahren (Abb.3). Die Erkrankungsdauer seit Diagnosestellung liegt im Mittel bei 127 (± 20,6) Monaten.

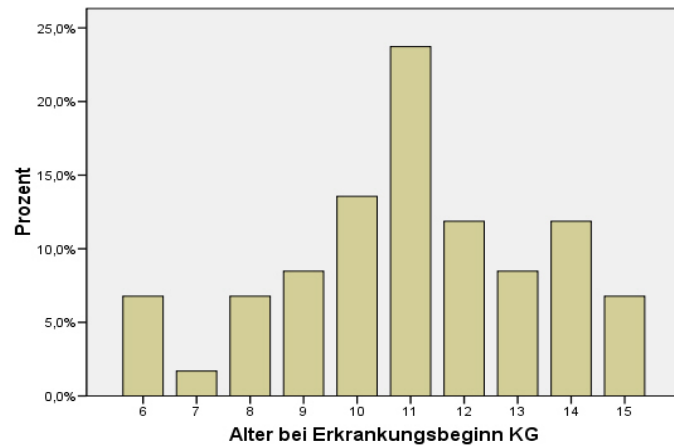


Abbildung 3

Bezüglich der Erkrankungssubtypen zeigte sich folgende Häufigkeitsverteilung:

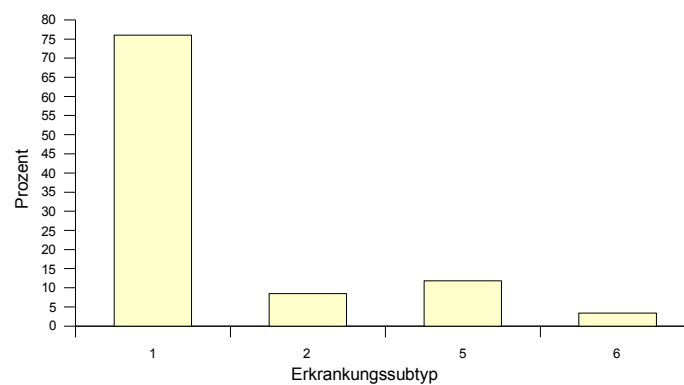


Abbildung 4

1 Oligoarthritis Typ II persistent (<4 Gelenke) und/oder Enthesitis-assoz. Arthritis: 45 (76%)

2 Oligoarthritis Typ II extended (> 4 Gelenke): 5 (8,47%)

3 Psoriasisarthritis: 0

4 Chronisch reaktive Arthritis: 0

5 Innerhalb der zugelassenen Erkrankungen nicht eindeutig zuzuordnen: 7 (11,8%)

6 Oligoarthritis TypII/ Enthesitis-assoz. Mit chronisch reaktiver Komponente: 2 (3,4%)

Ein positiver Nachweis für HLA-B27 lag bei 64% (38) der Patienten vor. 22% (13) zeigten antinukleäre Antikörper; 1,6% (1) einen positiven Nachweis für den Rheumafaktor.

3.1.3. Einschlusskriterien

- Nur Fallgruppe: Therapie mit Azulfidine zu mindestens einem Zeitpunkt
- Diagnostizierte und klassifizierte JIA
- Oligoarthritis Typ II (persistent und extended)
- Enthesitis-assoziierte Arthritis
- Psoriasisarthritis
- Chronisch reaktive Arthritis
- Innerhalb der der zugelassenen JIA-Formen nicht eindeutig zugeordnete JIA
- Alter bei Erkrankungsbeginn unter 16 Jahre

3.1.4. Ausschlusskriterien

- Nur Kontrollgruppe: Therapie mit Azulfidine bis zum Erhebungszeitpunkt
- Therapie mit Gold
- Therapie mit Desferrioxamin
- Systemische Form der JIA (Still-Syndrom)
- Unklassifizierte JIA
- Angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Urogenitaltraktes
- Akuter Harnwegsinfekt zum Zeitpunkt des Proteinurie-Nachweis
- Niereninsuffizienz
- Bekannte Amyloidose
- Syndromale Erkrankungen
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Fehlende Laborwerte/kein zeitlicher Zusammenhang zwischen Labor und Krankheitsbeginn/-ende
- Kein 24h- Sammelurin durchgeführt

3.2. Ethik

Der Ethikantrag wurde bei der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg am 08.05.2007 eingereicht und angenommen. Auf Grund der Tatsache, dass es sich um eine rein retrospektive Studie mit pseudonymisierten/anonymisierten Daten handelt, besteht keine Notwendigkeit für das Einholen eines Patienteneinverständnisses. Es bestehen keine Risiken für den Patienten, dessen Daten in dieser Studie verwendet werden. Die Erfassung und Auswertung der Daten erfolgt nach den Grundsätzen der Datenschutzerklärung (Deklaration von Helsinki 1996).

3.3. Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit rein deskriptivem Ansatz. Das Patientenkollektiv wird in eine Fallgruppe: Therapie mit Sulfasalazin (Sulfasalazin ja) und eine Kontrollgruppe: Keine Therapie mit Sulfasalazin (Sulfasalazin nein) geteilt. Bei beiden Gruppen wurden dieselben Krankheitsparameter und Labordaten erfasst, um Unterschiede bezüglich des Auftretens einer Proteinurie ermitteln zu können. Es wurde versucht, die Gruppen in Bezug auf Geschlechtsverteilung, Alter der Patienten, Erkrankungstypen und Krankheitsdauer einander anzugleichen und damit vergleichbar zu machen. Auf Grund des retrospektiven Charakters der Studie konnten keine „matched-pairs“ gebildet werden.

3.4. Daten

3.4.1. Gewinnung der Daten

Die vorliegenden Daten stammen ausnahmslos von Patienten des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie in Garmisch-Partenkirchen. Es handelt sich dabei sowohl um aktuelle, als auch um ehemalige Patienten.

Der Zugang zu den Daten erfolgte über die elektronischen Speichermedien und das Archiv der Kinderrheumaklinik in Garmisch-Partenkirchen. Eine systematische elektronische Speicherung von Patientendaten erfolgte in Garmisch-Partenkirchen ab dem Jahr 1996, sodass die Studiendaten den Zeitraum von 1996 bis August 2007 umfassen. Zu den Patienten wurde im Rahmen dieser Studie kein Kontakt hergestellt. Die benötigten Daten wurden den vorhandenen Patientenakten entnommen.

Zur Gewinnung geeigneter Patienten für die Studie wurden zunächst die archivierten Daten mittels einer elektronischen Stichwortsuche („Azulfidine“ + „Oligoarthritis II“) gefiltert. Die erhaltenen Ergebnisse wurden hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Bei Erfüllung der geforderten Kriterien wurden die Patienten der Fallgruppe zugeteilt. Patienten, die ebenfalls die geforderten Vorgaben erfüllten, dabei aber niemals eine Sulfasalazin-Therapie erhalten hatten, wurden der Kontrollgruppe zugeteilt. Auf Grund der Anwendung von unterschiedlichen Behandlungsschemata in Garmisch-Partenkirchen konnten Patienten gefunden werden, die, bei gleichem Krankheitsbild, niemals eine Sulfasalazin-Therapie erhalten hatten.

3.4.2. Klinische Parameter

Bei jedem Patienten der Fall- und Kontrollgruppe wurden die folgenden Stammdaten erfasst:

- Geschlecht
- Geburtsdatum,
- Alter bei Erkrankungsbeginn,
- Erkrankungssubtyp, inklusive HLA-B27-, ANA- und RF- Status,
- Krankheitsdauer bis zum Erhebungsdatum.

Zur Ermittlung des Alters bei Erkrankungsbeginn wurde das jeweilige Erkrankungsjahr des Patienten erfasst. Eine genauere Angabe des Erkrankungszeitpunktes war auf Grund der Datenlage nicht in allen Fällen möglich.

3.4.2.1. Definition Krankheitssubtypen

Zur Definition der Krankheitssubtypen wurde die ILAR-/WHO- Klassifikation idiopathischer chronischer Arthritiden des Kindes- und Jugendalter verwendet [40].

- **Oligoarthritis:** Arthritis von 1-4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate
 1. Persistierend: nach 6 Monaten ≤ 4 Gelenke
 2. Extended: nach 6 Monaten ≥ 5 Gelenke
- **Enthesitis- assoz. Arthritis:** „Arthritis+Enthesitis“ bzw Arthritis oder Enthesitis plus 2 der 5:
 - 1.ISG-Schmerz
 - 2.HLA-B27 Positivität
 - 3.Beginn bei einem Jungen im Alter > 6 Jahre
 - 4.Akute (sympt.) anteriore Uveitis
 - 5.Familienanamnese: ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-asso. Arthritis, Sacroiliitis bei CED, Reiter-Syndrom, akute anteriore Uveitis bei Verwandten 1° Grades
- **Psoriasis-Arthritis:** „Arthritis und Psoriasis“ oder Arthritis plus mindestens 2 der 3:
 1. Daktylitis
 2. Tüpfelnägel oder Onycholyse
 3. Psoriasis bei einem Verwandten 1° Grades

Zur Verschlüsselung der Krankheitssubtypen wurden „Oligoarthritis, persistent“ und „Enthesitis-assoziierte Arthritis“ zu einer Gruppe (1) zusammengefasst. Der Erkrankungstyp „Oligoarthritis, extended“ wurde als eigene Gruppe (2) verschlüsselt. Ebenfalls als eigene Gruppe verschlüsselt wurden Psoriasis-Arthritis (3) und Chronisch reaktive Arthritis (4). Nicht eindeutig als Psoriasis-Arthritiden diagnostizierte Erkrankungsbilder wurden, je nach Ausdehnung des Gelenkbefalls, entweder Gruppe 1 oder 2 zugeordnet. Erkrankungsformen, bei denen mehr als eine Differentialdiagnose vorlag, wurden als Gruppe (5) verschlüsselt. Oligoarthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritiden mit chronisch reaktiver Komponente bilden eine zusätzliche Gruppe (6).

3.4.3. Niere

3.4.3.1. Nierenfunktionsparameter

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden aus den Patientenakten folgende Parameter erhoben:

- Serum- Kreatinin [mg/dl]
- Proteinausscheidung in 24h [mg]
- Urin-Kreatinin [mg/dl]
- Eiweiß-Konzentration im Urin [mg/dl]
- Urin-Stix Eiweiß -/+ /+++ /++++
- Urinvolumen in 24h [l]

Die Berechnung der Kreatinin- Clearance erfolgte anhand der Formel nach Schwarz [47]: $(\text{Länge in cm} / \text{Serum-Kreatinin}) * 0,5$. Dabei entstammt der Faktor 0,5 nicht der Originalformel von Schwarz [47], sondern wurde in einer separaten Arbeit [46] für die nicht-enzymatische Bestimmung des Serum-Kreatinins bei Kindern evaluiert. Die Nierenfunktionsparameter wurden einmalig in die Datenbank aufgenommen. Die Werte entstammen jeweils einer bestimmten Sammelurin-Untersuchung des Patienten. Es handelt sich dabei um diejenige Sammelurin-Untersuchung mit dem Protein-Höchstwert des gesamten Behandlungsverlaufs. Bei Auffälligkeiten wurden die Ergebnisse der folgenden SU-Untersuchungen, wenn vorhanden, mit aufgenommen. Sind bei einem Patienten keine Folgewerte notiert, kann dies zwei Gründe haben: 1. es wurde nur eine SU-Untersuchung durchgeführt oder 2. die nachfolgenden Werte lagen immer deutlich unter 100 mg Protein /24h.

3.4.3.2. Definition der Proteinurie

Der vorliegenden Studie werden zwei Definitionen einer Proteinurie zugrunde gelegt:

- | | |
|----------------------|--|
| 1. Sammelurin | Protein (gesamt) $\geq 150 \text{ mg/ m}^2/ 24\text{h}$ |
| 2. Spontanurin | Protein (gesamt) $\geq 170 \text{ mg/ g Kreatinin}$ |

Darüber hinaus wurde auch ein mindestens zweifach positives (++) und (>) Ergebnis für Eiweiß im Urin-Stix als Proteinurie gewertet. Ein einmaliges Ergebnis von $> 150\text{mg/m}^2/ 24\text{h}$ wird bereits als Proteinurie bewertet. Auf Grund der häufig fehlenden Werte für „Urin-Eiweiß“ und „Urin-Kreatinin“ wurde bei allen Patienten das Ausmaß der Proteinausscheidung im Urin mittels des Wertes für Protein (gesamt) im Sammelurin bestimmt.

3.4.3.3. Berechnung des Proteinurie-Wertes

Zur Berechnung wird der 24h- Gesamtprotein-Wert auf die Körperoberfläche des Patienten bezogen. Die Körperoberfläche zum Zeitpunkt der Sammelurin-Entnahme wird nach folgender Formel berechnet: $\text{KÖ (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{Gewicht(kg)} \cdot \text{Länge(cm)})/3600}$ [36].

3.4.3.4. Einteilung der Proteinurie

Die Einteilung erfolgte rein dichotom in Proteinurie + ($\geq 150\text{mg/m}^2/24\text{h}$) = „1“ und Proteinurie - ($< 150 \text{ mg/m}^2/24\text{h}$) = „0“. Eine Einteilung in Schweregrade erfolgte für die statistische Auswertung nicht.

3.4.3.5. Beobachtungszeitraum

Für alle Patienten, die im Verlauf eine Proteinurie aufweisen, wurde der so genannte Beobachtungszeitraum ermittelt. Bei den Patienten der Fallgruppe bezeichnet dies den Zeitraum vom Beginn der SSZ- Therapie bis zum Auftreten der Proteinurie. Der Beginn der SSZ- Therapie wird mit dem 1. Tag des jeweiligen Monats angegeben. Für die Patienten der Kontrollgruppe stellt der Erkrankungsbeginn den Startpunkt dar. Hierbei wird der Monat des Geburtstages im Erkrankungsjahr als Beginn gewertet. Mitgezählt wird dieser Monat, wenn der Geburtstag vor dem 15. des Monats liegt. Bei beiden Gruppen wird der Monat, in dem der auffällige SU entnommen wurde, jeweils bis zum letzten Tag komplett gewertet.

3.4.4. Entzündungsmarker

Die Einschätzung der Krankheitsaktivität erfolgt mit Hilfe verschiedener Laborparameter und anhand des Gelenkstatus des Patienten. Erfasst wurden solche Werte, die zunächst einmal zuverlässig eine Entzündungsaktivität im menschlichen Körper widerspiegeln. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass diese Werte die Funktion von Indikatoren für die Krankheitsaktivität bei Juveniler Idiopathischer Arthritis haben [10, 14, 32, 61]. Auf Grund der retrospektiven Natur dieser Arbeit mussten die gewünschten Parameter in einem normalen Routinelabor enthalten sein, um gewährleisten zu können, dass sie bei den meisten Patienten bestimmt worden waren. Daher konnten einige Parameter, die eine spezielle Korrelation mit der Krankheitsaktivität der juvenilen Arthritis zeigen, nicht erfasst werden.

3.4.4.1. Biochemische Parameter

Um das Ausmaß einer möglichen Entzündung beurteilen zu können, wurden folgende Parameter in die Datenbank aufgenommen:

- C-reaktives Protein [mg/dl]
- Hämoglobin [g/dl]
- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit [mm/h]
- Thrombozyten-Zahl [/nl]
- Eisen [μ g/l]

Für diese Parameter wurde in Studien [14, 61, 10, 32] eine Assoziation mit hoher Krankheitsaktivität nachgewiesen.

3.4.4.2. Normwerte Labor Garmisch-Partenkirchen

Blutbild:	Hämoglobin	14,0- 18,0 g/dl
	Thrombozyten	130-140 /nl
	BSG	10/20 mm/h
Klinische Chemie:	Kreatinin	0,60-1,10 mg/dl
	CRP	0,0 - 0,60 mg/dl
	Eisen	59-159 mcg/dl
Urinanalyse:	Proteinurie	> 150 mg Protein/24h/m ²
	Sammelurin- Eiweiß	45-75 mg/24h
	Urin-Kreatinin	90,0 -300,0 mg/dl
	Sammelurin-Kreatinin	0,6 -2,0 g/24h
Rheumaserologie:	RF 0 – 14 IU/ml, ANA < 1:40	

3.4.4.3. Besonderheiten bei den Patientengruppen

Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe liegen nicht bei den bestimmten Laborwerten, sondern bei den Erhebungszeitpunkten.

Um eventuelle Effekte und unerwünschte Wirkungen der Sulfasalazin-Therapie detektieren zu können, wurden bei der Fallgruppe jeweils ein Laborstatus vom Anfang und einer vom Ende der Sulfasalazin-Gabe erfasst. Es wurde angestrebt, bei jedem Patienten der Fallgruppe zwei Laborstatus vorliegen zu haben. In einigen Fällen konnte das Ende der Sulfasalazin-Therapie nicht eindeutig bestimmt werden, so dass stattdessen das letzte vorliegende Labor ausgewertet wurde. Patienten, bei denen ein „1.“ bzw. „letztes“ Labor fehlte, konnten nicht eingeschlossen werden.

Korrespondierend dazu wurde bei der Kontrollgruppe zunächst ein Laborstatus vom Krankheitsbeginn aufgenommen. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Patienten der Kontrollgruppe noch keinerlei Medikation erhalten und sind somit mit denen der Fallgruppe vergleichbar. Ein zweiter Laborstatus wurde bei der Kontrollgruppe gegen Ende der Erkrankung/ Behandlung erhoben, um einen eventuellen Therapieeffekt beurteilen zu können. Bei denjenigen Patienten, die zum Zeitpunkt des Krankheitsendes nicht mehr in Garmisch-Partenkirchen in Behandlung waren, wurde ebenfalls das letzte vorliegende Labor ausgewertet. Bei besonders langen Krankheitsverläufen wurde zusätzlich ein weiterer Laborstatus aufgenommen, der ungefähr aus der zeitlichen Mitte des Krankheits- / Behandlungsverlaufs stammt.

3.4.4.4. Gelenkstatus

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität muss auch der Gelenkstatus der Patienten erfasst werden. Aus diesem Grund wurde zum Einen die Anzahl der jemals beteiligten Gelenke und zum Anderen die Anzahl der akut beteiligten Gelenke ermittelt. Bei eher ungenauen Angaben bezüglich der Gelenkbeteiligung (Beispiel: Mittelfuß) wurde zwischen < 5 und ≥ 5 Gelenken unterschieden. Als Gelenkbeteiligung wurden Überwärmung, Schmerz oder Funktionseinschränkung in dem betreffenden Gelenk gewertet.

3.4.4.5. Besonderheiten für die statistische Auswertung

Auf Grund der Tatsache, dass die Laborwerte sowohl Arztbriefen als auch Patientenkurven und Labordatenblättern entnommen wurden, ist die Darstellungsform zum Teil uneinheitlich. Um eine statistische Auswertung der Daten zu ermöglichen, mussten alle erfassten Werte in eine einheitliche Form transferiert werden. Dies betraf zum einen die Messung des CRP-Wertes: die Angaben „ $< 0,3$ “ bzw. „ $< 0,5$ “ wurden als „0“ gewertet. Zum anderen wurde für die Statistik nur die 1. Stunde der BSG-Messung gewertet. Darüber hinaus gab es einige Fälle, bei denen anstatt eines Zahlenwertes die Bezeichnung „opB – ohne pathologischen Befund“ aufgeführt war. Diese Formulierung gibt zwar Auskunft darüber, dass der gemessene Wert im Normbereich lag, kann aber in dieser Form nicht in der statistischen Auswertung verwendet werden. Daher wurden alle Daten, bei denen kein eindeutiger Zahlenwert vorlag, in der Statistik nicht verwendet. Dabei handelt es sich um 5 Werte in der Kontrollgruppe und um 24 Werte in der Fallgruppe. In der deskriptiven Auswertung der Ergebnisse werden diese Werte wieder verwendet. In einigen Fällen wurden die Ergebnisse für den Wert „CRP“ in der Einheit mmol/L angegeben. Die Umrechnung in g/dl erfolgte über die Multiplikation mit dem Faktor 1,611. Eine Vereinheitlichung erfolgte auch bei der Datenreihe „Gelenkstatus“. Alle Angaben „ >5 “ wurden für die statistische Auswertung als „6“ gewertet.

3.4.5. Sulfasalazin

Zur Bewertung eines eventuellen Effektes der Sulfasalazin- Therapie müssen die Patienten der Fallgruppe untereinander vergleichbar sein. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Informationen bezüglich der Sulfasalazin-Medikation erfasst.

- Dauer der Therapie mit Sulfasalazin in Monaten
- Tagesgesamtdosis Sulfasalazin [mg/d]
- Körpergewichts-konzipierte Dosis [mg/kg Körpergewicht*Tag] zu Beginn und zum Zeitpunkt der Sammelurin-Untersuchung

Bei den meisten Patienten blieb die Tagesgesamtdosis über eine lange Zeit hinweg konstant. Daher wurde diese Dosis dann für die Berechnungen verwendet. Zur Bestimmung der Dauer der SSZ-Therapie wurden jeweils der Anfangs- und Endmonat der Therapie erfasst. Gezählt wurde vom ersten Tag des Anfangsmonats bis zum letzten Tag des Endmonats. Bei den Patienten, die mehrfach eine SSZ-Therapie erhalten hatten, wurden diese einzelnen Phasen getrennt voneinander erfasst.

3.4.6. Zusatzmedikation

Bei allen Patienten wurde die Medikation notiert, die bis zum Erhebungszeitpunkt eingenommen wurde. Dabei wurden die folgenden Medikamentenklassen erfasst:

- Nicht-Steroidale Antiphlogistika (NSAIDs)
- Methotrexat und Etanercept
- Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclosporin A)
- Steroide (Prednisolon-Äquivalente)
- Intraartikuläre Steroidinjektionen

Es wurden in keinem Fall Angaben zur Dosierung festgehalten, da dies auf Grund der oft ungenauen Informationen bezüglich Dosis und Einnahmedauer eine erhebliche Ungenauigkeit beinhaltet hätte.

3.5. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des PC-Programms SPSS®. Die statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg.

3.5.1. Deskriptive Statistik: Häufigkeiten und Mittelwertvergleich

Zu Beginn der Datenanalyse werden für alle Datenreihen, getrennt nach Fall- und Kontrollgruppe, die so genannten Kennzahlen ermittelt. Dies beinhaltet die Berechnung von Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung. Des Weiteren wird die Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Variable ermittelt.

Der nächste Schritt der Datenanalyse ist nun der Vergleich der Mittelwerte von Fall- und Kontrollgruppe.

3.5.2. T-Test bei unabhängigen Stichproben

Findet sich bei einer Variablen in zwei verschiedenen Fallgruppen ein unterschiedlich hoher Mittelwert, kann man mit einem T-Test bei unabhängigen Stichproben testen, ob der Mittelwert auch in der Grundgesamtheit der Stichproben unterschiedlich ist.

In der vorliegenden Arbeit wird der T-Test bei unabhängigen Stichproben zum Einen für die Fallgruppen „Sulfasalazin ja/nein“ und zum Anderen für die Fallgruppen „Proteinurie ja/nein“ verwendet. Dabei wird die Hypothese aufgestellt, die Mittelwerte seien in den Grundgesamtheiten gleich. Der erhaltene Signifikanzwert (Sig. 2-seitig)

gibt nun an, wie hoch die Irrtumswahrscheinlichkeit ist, wenn die Hypothese als falsch zurückgewiesen wird.

Die Durchführung des T-Tests bei unabhängigen Stichproben erlaubt eine Aussage darüber, ob Fall- und Kontrollgruppe in ihrer Zusammensetzung vergleichbare Gruppen sind.

3.5.3. Chi-Quadrat-Test / 4 – Felder- Tafel

Zur Beurteilung eines eventuellen Zusammenhangs zwischen der Einnahme von Azulfidine und dem Auftreten einer Proteinurie werden die Daten mit Hilfe einer 4-Felder-/Kreuztabelle und dem Chi-Quadrat-Test untersucht.

Mit einer Kreuztabelle kann man die gemeinsame Häufigkeitsverteilung zweier Variablen darstellen. Angegeben werden die tatsächliche Anzahl, die erwartete Häufigkeit und der Prozentanteil. Die beobachteten Zusammenhänge gelten bei einer Kreuztabelle nur für die vorliegende Datenreihe. Möchte man Rückschlüsse auf die Grundgesamtheit ziehen können, muss der Chi-Quadrat-Test angewendet werden.

Der Chi-Quadrat-Test ist ein statistischer Signifikanztest. Es wird bei einem Chi-Quadrat-Test grundsätzlich die Hypothese aufgestellt, dass zwischen den beiden Variablen kein Zusammenhang besteht. In diesem Fall lautet die Hypothese H_0 : Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Azulfidine und dem Auftreten einer Proteinurie. Der als Asymptotische Signifikanz bezeichnete Ergebniswert des Tests gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit die aufgestellte Hypothese tatsächlich zutrifft.

Kreuztabelle

	Proteinurie +	Proteinurie -	
Sulfasalazin +	a	b	a+b
Sulfasalazin -	c	d	c+d
	a+c	b+d	A+b+c+d = N

Abbildung 5

3.5.4. Korrelationanalyse

Die Korrelationsanalyse untersucht, ob zwischen zwei oder mehreren Variablen ein Zusammenhang besteht. Dabei unterscheidet man positive und negative Korrelation. Bei einer positiven Korrelation gehen hohe Werte der einen Variable mit hohen Werten der anderen Variable einher. Eine negative Korrelation besteht, wenn hohe Werte der einen mit niedrigen Werten der anderen Variable zusammentreffen. Zur Berechnung wird bei intervallskallierten Variablen meist der Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet. Zusätzlich führt SPSS automatisch einen Signifikanztest durch.

Der Korrelationskoeffizient nimmt grundsätzlich Werte zwischen -1 und +1 ein. -1 zeigt die perfekte negative, +1 die perfekte positive Korrelation an. Je näher sich der Wert des Koeffizienten an 0 annähert, desto schwächer ist die Korrelation.

Die Signifikanz gibt dabei die Wahrscheinlichkeit an, dass die beiden Variablen in der Grundgesamtheit nicht miteinander korreliert sind.

4 Ergebnisse

4.1. Charakterisierung der Gruppen

Zur Auswertung der gewonnenen Daten wurden zwei verschiedene Datenpaare gebildet, mit denen jeweils identische Analysen durchgeführt wurden. Zum Einen handelt es sich um die Gegenüberstellung der Daten von Fallgruppe und Kontrollgruppe; im Folgenden als „Sulfasalazin Ja/Nein“ (N= 101; 59) bezeichnet. Zum Anderen erfolgt der Vergleich der Daten derjenigen Patienten, die eine Proteinurie aufweisen, mit denen, die keine Proteinurie zeigen. Dieses Datenpaar wird als „Proteinurie Ja/Nein“ (N= 47; 113) bezeichnet und enthält in beiden Gruppen Patienten aus Fall- **und** Kontrollgruppe.

4.1.1. Klinische Parameter – Kennzahlen und T-Test

4.1.1.1. Vergleich „Sulfasalazin Ja/ Nein“

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit von Fall- und Kontrollgruppe wurden die erfassten klinischen Parameter gegenüber gestellt. Es wurden für alle Parameter die Kennzahlen Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Darüber hinaus sind der p-Wert und das 95 % Konfidenzintervall aufgeführt. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Parameter		Sulfasalazin Ja N= 101	Sulfasalazin Nein N= 59	P	95% KI d. Diff.
Anteil Mädchen		17,8 %	28,8 %		
Größe bei SU (cm)	Mittelwert Stabw.	163,95 13,7	160,37 15,4	0,140	-8,344 +1,191
Gewicht bei SU (kg)	Mittelwert Stabw.	51,7 14,4	51,4 15,8	0,896	-5,289 +4,633
Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre)	Mittelwert Stabw.	10,96 2,585	10,85 2,603	0,897	-0,842 +0,738
Dauer der Erkrankung (Mon.)	Mittelwert Stabw.	117,28 39,3	127,03 20,6	0,042	-1,149 20,637
Anzahl jemals beteiligter Gelenke	Mittelwert Stabw.	4,59 1,72	4,39 1,60	0,457	-0,746 0,337
Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität	Mittelwert Stabw.	2,13 1,86	0,93 1,60	0,000	-1,747 -0,646
HLA-B27 positiv in %		72,3	64,4	0,297	
ANA positiv in %		30,6	22,0	0,291	
RF positiv in %		3,0	5,1	0,497	

Tabelle 1: Klinische Parameter Gruppen „Sulfasalazin Ja“ - „Sulfasalazin Nein“

Aus den vorliegenden Daten lässt sich erkennen, dass sich die Mittelwerte der Gruppen „Sulfasalazin Ja“ und „Sulfasalazin Nein“ für die zwei folgenden Parameter statistisch signifikant unterscheiden: „Dauer der Erkrankung“ und „Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität“. Für alle weiteren klinischen Parameter zeigt sich zwischen Fall- und Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ sind im Durchschnitt 9,75 Monate länger erkrankt als die Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Ja“. Die Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ zeigen eine höhere Anzahl an akut beteiligten Gelenken, wohingegen sich die Gruppen im Hinblick auf die Anzahl der jemals beteiligten Gelenke nicht voneinander unterscheiden. Zusätzlich zu den klinischen Parametern wurde auch die Verteilung der Krankheitssubtypen innerhalb der beiden Patientengruppen untersucht. Es zeigte sich dabei die folgende Verteilung:

Erkrankungssubtyp	Sulfasalazin Ja	Sulfasalazin Nein	p
(1) Oligoarthritis persistens (Typ II) und/oder Enthesitis-assoz. Arthritis	69,3 %	76,3 %	0,346
(2) Oligoarthritis extendens (Typ II)	10,9 %	8,47 %	0,626
(3) Psoriasisarthritis	0 %	0 %	1,000
(4) (Chronisch) Reaktive Arthritis	4,0 %	0 %	0,123
(5) Innerhalb der zugelassenen Erkrankungen nicht eindeutig zuzuordnen/ zugeordnet worden	5,0 %	11,9 %	0,110
(6) Oligo II/ Enthesitis-assoz. Arthritis mit chronisch reaktiver Komponente	10,9 %	3,4 %	0,095

Tabelle 2: Erkrankungssubtyp Gruppen "Sulfasalazin Ja" - "Sulfasalazin Nein"

4.1.1.2. Vergleich „Proteinurie Ja/Nein“

Parameter		Proteinurie Ja N= 47	Proteinurie Nein N= 113	P	95% KI
Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre)	Mittelwert Stabw.	11,37 2,38	10,89 2,45	0,257	-1,315 +0,353
Dauer der Erkrankung (Mon)	Mittelwert Stabw.	115 32,17	123,3 34,41	0,159	-3,280 +19,877
Größe in cm	Mittelwert Stabw.	163,97 13,93	162 14,68	0,450	-7,142 +3,184
Gewicht in kg	Mittelwert Stabw.	49,82 13,83	52,29 15,35	0,340	-2,652 +7,602
Anzahl jemals beteiligter Gelenke	Mittelwert Stabw.	5,06 (N=47) 1,57	4,29 (N=113) 1,67	0,007	-1,333 -0,210
Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität	Mittelwert Stabw.	1,70 (N=47) 1,84	1,68 (N=113) 1,87	0,949	-0,658 0,617
HLA- B27 positiv in %		76,6	66,37	0,203	
ANA positiv in %		24,4	28,6	0,524	
RF positiv in %		8,5	1,8	0,042	

Tabelle 3: Klinische Parameter Gruppen "Proteinurie Ja" - "Proteinurie Nein"

Im Vergleich der Gruppen „Proteinurie Ja“ und „Proteinurie Nein“ zeigen sich nur bei zwei Parametern statistisch signifikante Differenzen. Die Patienten der Gruppe „Proteinurie Ja“ haben eine höhere Anzahl an jemals beteiligten Gelenken und häufiger einen positiven Nachweis von Rheumafaktoren.

4.1.2. Biochemische Parameter – Kennzahlen und T-Test

Entsprechend dem Vorgehen bei den klinischen Parametern wurden auch für die erfassten biochemischen Parameter Mittelwert und Standardabweichung berechnet und ein T-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Hierbei wurden die Werte ebenfalls für die Gruppen „Sulfasalazin Ja/Nein“ und „Proteinurie Ja/Nein“ getrennt ermittelt.

4.1.2.1. Vergleich „Sulfasalazin Ja/ Nein“

Parameter		Sulfasalazin Ja N= 101	Sulfasalazin Nein N= 59	P	95% KI d. Diff.
Serum-Kreatinin mg/dl	Mittelwert Stabw.	0,63 (N=100) 0,15	0,62 (N=59) 0,12	0,538	-0,579 0,0303
Kreatinin- Clearance	Mittelwert Stabw.	135,5 (N=91) 29,17	133,5 (N=58) 19,06	0,620	-9,770 5,847
CRP mg/dl Beginn	Mittelwert Stabw.	2,1 (N=99) 3,73	2,2 (N=58) 2,83	0,628	-0,843 1,393
CRP mg/dl Ende	Mittelwert Stabw.	0,67 (N=100) 1,00	0,50 (N=59) 0,57	0,195	-0,409 0,084
Hb g/dl Beginn	Mittelwert Stabw.	12,8 (N=91) 1,87	12,8 (N=57) 1,34	0,817	-0,461 0,583
Hb g/dl Ende	Mittelwert Stabw.	13,5 (N=100) 1,50	14,0 (N=59) 1,34	0,025	0,0677 1,002
BSG 1.h Beginn	Mittelwert Stabw.	29,3 (N=100) 30,60	43,5 (N=58) 34,61	0,008	3,766 24,709
BSG 1. h Ende	Mittelwert Stabw.	14,6 (N=99) 16,6	14,2 (N=58) 14,5	0,891	-5,5454 4,822
Thrombozyten Beginn	Mittelwert Stabw.	347,2 (N=90) 111,23	362,2 (N=54) 104,53	0,424	-21,996 52,033
Thrombozyten Ende	Mittelwert Stabw.	301,6 (N=99) 81,86	300,3 (N=59) 68,33	0,917	-26,375 23,726
Eisen µg/l Beginn	Mittelwert Stabw.	67,6 (N=70) 42,18	87,6 (N=31) 93,95	0,264	-15,735 55,732
Eisen µg/l Ende	Mittelwert Stabw.	95,5 (N=63) 45,39	116,5 (N= 42) 61,17	0,046	0,335 41,617

Tabelle 4: Biochemische Parameter Gruppen "Sulfasalazin Ja" - "Sulfasalazin Nein"

Der Vergleich der Mittelwerte der biochemischen Parameter zwischen den Gruppen „Sulfasalazin Ja“ und „Sulfasalazin Nein“ zeigt, dass die Werte größtenteils sehr eng bei einander liegen. Größere Unterschiede zeigen sich bei den folgenden Parametern: BSG Beginn 1h., Thrombozyten Beginn, Eisen Beginn und Eisen Ende. Die Parameter BSG Beginn 1.h und Thrombozyten Beginn weisen bei den Patienten der Kontrollgruppe deutlich höhere Werte auf, während die Parameter Eisen Beginn und – Ende in der Fallgruppe niedrigere und somit pathologischere Werte aufweisen. Bei den übrigen Werten belaufen sich die Differenzen auf maximal 2,0.

Die Ausprägungen der Werte bei der Gruppe „Sulfasalazin Ja“, im Vergleich mit der Gruppe „Sulfasalazin Nein“, sprechen bei 7 von 11 Parametern für eine höhere Entzündungsaktivität. Betrachtet man die Normwertgrenzen, so liegen von den 9 aufgenommenen Parametern 7 mit einem oder beiden Werten außerhalb der Normgrenzen. Deutlich oberhalb der Normgrenzen sind sowohl bei der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ als auch bei der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ die Werte für die Parameter Thrombozyten und BSG.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe (Sulfasalazin Ja/Nein) zeigen sich bei den Parametern Hb Ende, BSG Beginn 1.h und Eisen $\mu\text{g/l}$ Ende. Daraus lässt sich ableiten, dass die Mittelwerte in den Grundgesamtheiten der Stichproben ebenfalls unterschiedlich hohe Werte einnehmen. Bei allen 3 Parametern finden sich bei den Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ die niedrigeren Werte. Dies spricht im Falle von Hämoglobin und Eisen für eine höhere Entzündungsaktivität.

Hohe Werte ($> 0,6$) für Signifikanz (2-seitig) finden sich bei Thrombozyten Ende, Hb Beginn, CRP Beginn und Kreatinin-Clearance. Für diese Werte werden sich demnach auch in den Grundgesamtheiten beider Gruppen ähnliche / gleiche Werte finden lassen.

4.1.2.2. Vergleich „Proteinurie Ja/Nein“

Parameter		Proteinurie Ja N= 47	Proteinurie Nein N= 113	P	95% KI d. Diff.
Serum – Kreatinin mg/dl	Mittelwert Stabw.	0,62 (N=46) 0,1	0,63 (N=113) 0,2	0,787	-0,042 0,056
Kreatinin- Clearance	Mittelwert Stabw.	137,8 (N=42) 27,9	133,5 (N=107) 24,8	0,356	-13,563 4,908
CRP mg/dl Beginn	Mittelwert Stabw.	2,6 (N=47) 4,1	2,0 (N=110) 3,1	0,371	-1,710 0,642
CRP mg/dl Ende	Mittelwert Stabw.	0,6 (N=47) 0,6	0,6 (N=112) 1,0	0,840	-0,269 0,330
Hb g/dl Beginn	Mittelwert Stabw.	12,5 (N=43) 1,8	12,9 (N=105) 1,6	0,139	-0,148 1,050
Hb g/dl Ende	Mittelwert Stabw.	13,7 (N=47) 1,6	13,7 (N=112) 1,4	0,792	-0,464 0,606
BSG 1.h Beginn	Mittelwert Stabw.	40,0 (N=47) 34,8	32,2 (N=111) 31,7	0,169	-19,075 3,375
BSG 1.h Ende	Mittelwert Stabw.	16,0 (N=47) 15,3	13,8 (N=110) 16,0	0,425	-7,66 3,243
Thrombozyten Beginn	Mittelwert Stabw.	368,5 (N=42) 115,2	346,4 (N=102) 105,7	0,270	-61,399 17,290
Thrombozyten Ende	Mittelwert Stabw.	297,5 (N=47) 84,6	302,7 (N=111) 73,7	0,714	-23,024 33,451
Eisen µg/l Beginn	Mittelwert Stabw.	67,9 (N=35) 46,5	76,8 (N=66) 70,2	0,499	-17,232 35,135
Eisen µg/l Ende	Mittelwert Stabw.	110,6 (N=30) 61,3	101,2 (N=75) 49,5	0,455	-34,792 15,846

Tabelle 5: Biochemische Parameter Gruppen "Proteinurie Ja" - "Proteinurie Nein"

Ähnlich dem Vergleich der Gruppen „Sulfasalazin Ja/Nein“ zeigen sich auch bei dieser Gegenüberstellung nur geringe Differenzen zwischen den Parametern.

Größere Unterschiede können bei den folgenden Wertepaaren beobachtet werden: *Kreatinin-Clearance*, *BSG Beginn 1.h*, *Thrombocyten Beginn*, *Thrombozyten Ende*, *Eisen Beginn* und *Eisen Ende*. Bei den Patienten, die eine Proteinurie aufweisen, finden sich niedrigere Hämoglobin-Werte, ein höherer BSG-Wert und höhere Werte für CRP- und Thrombozyten- Beginn. Im Hinblick auf eine mögliche Tendenz der Werte zeigt dies, dass die Werte der Gruppe „Proteinurie Ja“ bei 6 von 11 Parametern auf eine höhere Entzündungsaktivität hindeuten.

Insgesamt liegen 6 Parameter mit einem oder beiden Werten außerhalb der Normgrenzen. Die Nierenfunktionsparameter zeigen bei beiden Gruppen keine

Auffälligkeiten. Die Unterschiede zwischen den biochemischen Parametern der Patienten mit und ohne Proteinurie sind statistisch nicht signifikant.

Eine Signifikanz (2-seitig) von $> 0,05$ findet sich bei den folgenden Parameter: *Serum-Kreatinin*, *CRP Ende*, *Hb Ende* und *Thrombozyten Ende*. Bei diesen Werten kann davon ausgegangen werden, dass die Grundgesamtheiten der Stichproben „Proteinurie Ja“ und „Proteinurie Nein“ ähnliche / gleiche Mittelwerte für diese Parameter zeigen.

4.1.2.3. Häufigkeitsverteilung Zusatzmedikation

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Medikamentenklassen in den Gruppen „Sulfasalazin Ja“ und „Sulfasalazin Nein“:

	Sulfasalazin Ja	Sulfasalazin Nein	p
NSAID's	97,0 %	100 %	ns
MTX	16,83 %	35,59 %	,007
Azathioprin	13,86 %	44,1 %	,000
Etanercept	0 %	1,69 %	ns
Cyclosporin A	0,99 %	3,4 %	ns
Steroide p.o.	32,67 %	33,9 %	ns
Steroide intraartikulär	59,41 %	62,71 %	ns

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung Zusatzmedikation

Dabei zeigt sich in der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ eine signifikant häufigere Einnahme von Methotrexat und Azathioprin.

4.2. Proteinurie

Bei der Auswertung der erfassten Werte für „Protein/24h/m²“ wurden alle Werte $\geq 150\text{mg}/24\text{h}/\text{m}^2$ als Proteinurie gewertet. Von den insgesamt 101 Patienten der Fallgruppe zeigten 36 eine Proteinurie $\geq 150\text{ mg}$. Dies entspricht einem Anteil von 35,6 %. Die Auswertung der Protein-Werte bei den Patienten der Kontrollgruppe zeigte die folgende Häufigkeitsverteilung: 11 von insgesamt 59 Patienten zeigten eine Proteinurie $\geq 150\text{mg}$ im Sammelurin. Dies entspricht einem Anteil von 18,6 %. Es wurden sowohl für die Gruppen „Sulfasalazin ja/nein“ als auch für die Gruppen „Proteinurie ja/ nein“ Mittelwert und Standardabweichung für den Wert „Protein/24h/m²“ berechnet. Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse dieser Berechnungen:

Mg Protein/24h/m ²			
Sulfasalazin	Mittelwert	N	Standardabweichung
0	129,94	59	154,20
1	133,00	101	78,60
Insgesamt	131,8732	160	112,07840

Tabelle 7

Mg Protein/24h/m ²			
Proteinurie 0=nein/1=ja	Mittelwert	N	Standardabweichung
0	86,41	113	35,43
1	241,17	47	151,92
Insgesamt	131,87	160	112,08

Tabelle 8

Des Weiteren wurden - für die Gruppen „Sulfasalazin ja“ und „Sulfasalazin nein“ getrennt - jeweils für die Fälle „Proteinurie ja/nein“ Mittelwert und Standardabweichung des Wertes „Protein/24h/m² berechnet.

Mg Protein/m ² /24h			
Proteinurie 0=nein,1=ja	Mittelwert	N	Standardabweichung
0	88,49	65	35,65
1	213,37	36	70,76
Insgesamt	133,00	101	78,60

Tabelle 9: Sulfasalazin Ja

Mg Protein/24h/m ²			
Proteinurie 0=nein/1=ja	Mittelwert	N	Standardabweichung
0	83,60	48	35,33
1	332,14	11	277,06
Insgesamt	129,94	59	154,198

Tabelle 10: Sulfasalazin Nein

Es zeigt sich, dass in der Gruppe „Sulfasalazin-Nein“ die Patienten mit einer Proteinurie einen deutlich höheren Durchschnittswert für die Proteinausscheidung aufweisen, als in der Gruppe „Sulfasalazin-Ja“.

Für die Patienten der Gruppe Sulfasalazin Ja, bei denen eine Proteinurie auftrat, wurde der Zeitraum vom Beginn der Sulfasalazin-Therapie bis zum Auftreten der Proteinurie ermittelt.

		Sulfasalazin Ja
Beobachtungszeitraum seit Beginn der SSZ-Therapie in Monaten	Mittelwert Standardabweichung	11,1 12,1

Tabelle 11: Beobachtungszeitraum Gruppe "Sulfasalazin Ja"

Zusätzlich wurde bei beiden Patientengruppen die Länge des Beobachtungszeitraums vom Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns bis zum Auftreten der Proteinurie ermittelt.

		Sulfasalazin Ja	Sulfasalazin Nein	P	95% KI d. Diff.
Beobachtungszeitraum in Monaten seit Erkrankungsbeginn	Mittelwert Stabw.	34,61 29,5	32,9 20,6	0,859	-17,55 20,95

Tabelle 12: Beobachtungszeitraum bis Erkrankungsbeginn

Die Länge des Beobachtungszeitraums bis zum Auftreten einer Proteinurie unterscheidet sich zwischen den Gruppen Sulfasalazin Ja und Sulfasalazin Nein statistisch nicht signifikant.

4.2.1. Kreuztabelle

Die vorliegende Kreuztabelle zeigt die gemeinsame Häufigkeitsverteilung der Variablen „Sulfasalazin-Einnahme“ und „Proteinurie“.

Sulfasalazin * Proteinurie 0=nein/1=ja Kreuztabelle

Anzahl		Proteinurie 0=nein/1=ja		Gesamt
		keine Proteinurie	Proteinurie	
Sulfasalazin	keine Einnahme	48	11	59
	Einnahme von Sulfasalazin	65	36	101
Gesamt		113	47	160

Tabelle 13: Kreuztabelle Sulfasalazin - Proteinurie

4.2.2. Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test ergab einen Chi-Quadrat-Wert nach Pearson von **5,188**. Die asymptotische Signifikanz (2-seitig) betrug dabei 0,023. Somit beträgt die Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen der Hypothese H_0 2,3%.

Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 97,7% von einem Zusammenhang zwischen der Einnahme von Azulfidine und dem Auftreten einer Proteinurie ausgegangen werden kann. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe.

4.2.3. Entwicklung der Proteinausscheidung

Für alle Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Ja“, die eine erhöhte Proteinausscheidung aufwiesen, wurden alle weiteren Werte für den Parameter „Protein mg/m²/24h“, soweit vorhanden, ebenfalls erfasst. Des Weiteren wurden Informationen bezüglich einer aus diesen Werten resultierenden Reduktion oder Beendigung der Sulfasalazin-Therapie in die Datenbank aufgenommen.

Bei 23 (63,8%) der 36 Patienten mit einer Proteinurie konnten weitere Protein-Werte erfasst werden und bei 22 Patienten (61,1%) konnten Angaben zum weiteren Verlauf der SSZ- Therapie gefunden werden. Der Mittelwert dieser Werte lag bei 178,5 (\pm 59,35) mg Protein/24h. Bei 16 dieser 23 Patienten konnte, auf Grund aktualisierter Daten zur Körperoberfläche, der Wert Proteinausscheidung/m²/24h wieder berechnet werden. Es ergab sich dabei ein MW von 130,6 (\pm 42,5) mg Protein/m²/24h. Die Kontrollintervalle bei den einzelnen Patienten waren allerdings deutlich unterschiedlich. Nichtsdestotrotz zeigte sich, dass bei 10 Patienten SSZ in der Folge abgesetzt wurde. Von diesen 10 Patienten zeigten 8 bei der nächsten Kontrolle einen Abfall der Proteinausscheidung; bei 2 konnten keine Angaben zum Proteinwert erfasst werden. Bei insgesamt 13 Patienten wurde die SSZ- Dosis reduziert. 11 dieser Patienten zeigten einen Abfall des Proteinwertes bei der nächsten Kontrolle; bei 3 waren keine weiteren Werte vorhanden.

4.3. Korrelationsanalyse

Es wurden zwei verschiedene Korrelationsanalysen durchgeführt. Zunächst wurden die erfassten Daten auf eine Korrelation zwischen Höhe der Proteinurie und Ausprägung der biochemischen Parameter hin überprüft. Dabei wurde die Stärke der Korrelation

zwischen der Proteinurie und jedem einzelnen der erfassten Parameter berechnet. Darüber hinaus wurde die Stärke der Korrelation zwischen Dauer der Erkrankung und Höhe der Proteinurie bzw. Ausprägung der biochemischen Parameter berechnet. Die Analyse umfasst die Ergebnisse beider Gruppen.

4.3.1. Korrelation Mg Protein/24h/m² – Biochemische Parameter

		Mg Protein/24h/m²
Mg Protein/24h/m²	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	1 -
Serum-Kreatinin	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,098 ,221
Krea-Clearance	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	,078 ,344
CRP mg/dl Beginn	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,029 ,717
CRP mg/dl Ende	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	,039 ,621
Hb g/dl Beginn	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,116 ,160
Hb g/dl Ende	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,077 ,336
BSG Beginn 1.h	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	,140 ,078
BSG Ende 1.h	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	,069 ,393
Thrombozyten Beginn	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	,099 ,240
Thrombozyten Ende	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	,037 ,643
Eisen µg/l Beginn	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,085 ,397
Eisen µg/l Ende	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	,086 ,384
Anzahl jemals beteiligter Gelenke	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	,025 ,757
Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,080 ,317

Tabelle 14: Korrelation Mg Protein/24h/m² - Biochem. Parameter

Zwischen dem Parameter Mg Protein/24h/m² und den biochemischen Parametern zeigen sich keine Korrelationen, die auf dem Niveau von 0,05 signifikant sind. Es bestehen demzufolge nur sehr schwache Zusammenhänge zwischen der Höhe der Proteinurie und

der Ausprägung der Entzündungsparameter.

Signifikante Korrelationen fanden sich allerdings zwischen den einzelnen biochemischen Parametern. Einige ausgewählte Korrelationen werden im Folgenden graphisch dargestellt:

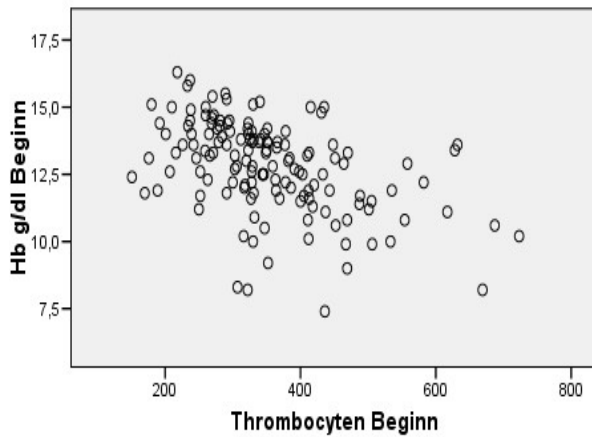


Abbildung 6

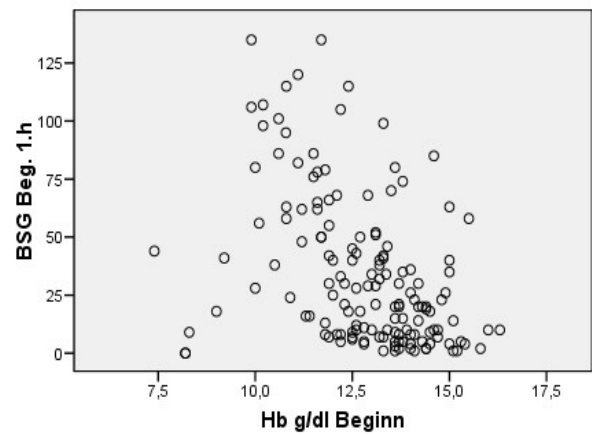


Abbildung 7

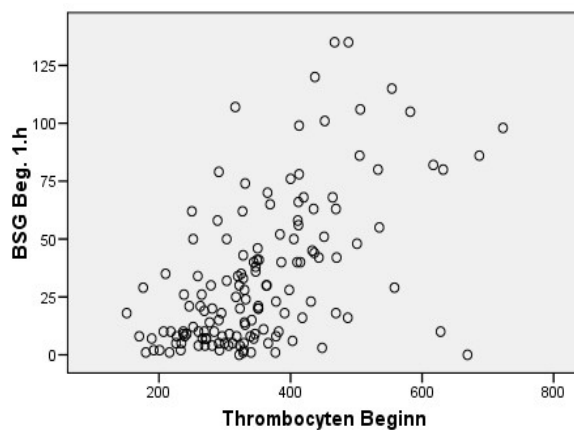


Abbildung 8

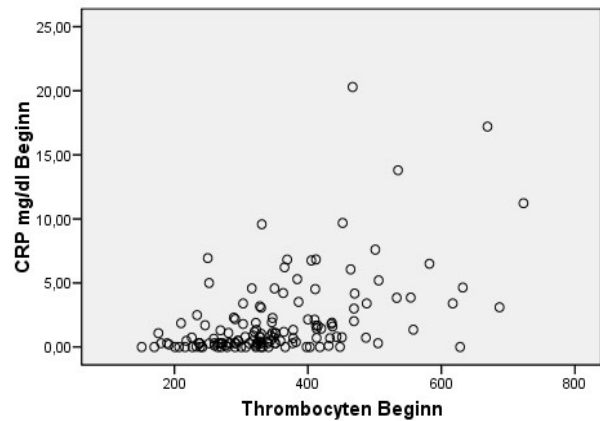


Abbildung 9

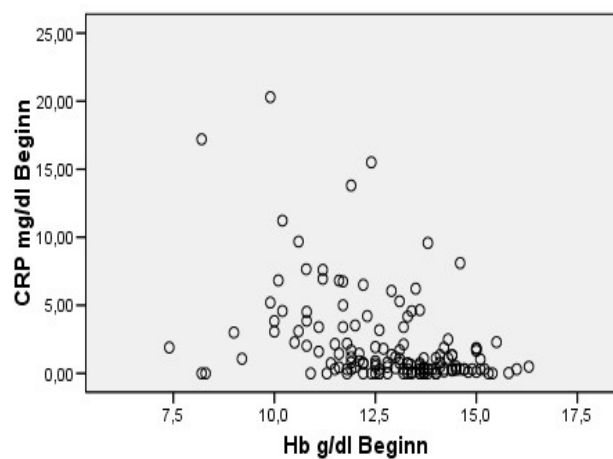


Abbildung 10

4.3.2. Korrelation Dauer der Erkrankung - Biochemische Parameter

		Dauer der Erkrankung
Dauer der Erkrankung	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	1 -
Mg Protein/24h/m²	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,100 ,208
Serum-Kreatinin	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	,099 ,216
Krea-Clearance	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	,008 ,928
CRP mg/dl Beginn	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,103 ,199
CRP mg/dl Ende	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,170* ,032
Hb g/dl Beginn	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	,144 ,080
Hb g/dl Ende	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	,172* ,030
BSG Beginn 1.h	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,185* ,020
BSG Ende 1.h	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,126 ,117
Thrombozyten Beginn	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,133 ,113
Thrombozyten Ende	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,031 ,699
Eisen µg/l Beginn	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	,064 ,528
Eisen µg/l Ende	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	,154 ,118
Anzahl jemals beteiligter Gelenke	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,026 ,741
Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität	Korrelation nach Pearson Signifikanz 2-seitig	-,099 ,213

Tabelle 15: Korrelation Mg Protein/24h/m² - Dauer d. Erkrankung

Zwischen den Parametern *Dauer der Erkrankung* und *Protein /24h/m²* findet sich keine statistisch signifikante Korrelation. Somit kann man, nach Durchführung der Korrelationsanalyse, nicht davon ausgehen, dass die Erkrankungsdauer einen Einfluss auf die Ausprägung der Proteinurie hat. Auf dem Niveau von 0,05 signifikante Korrelationen (*) finden sich zwischen dem Parameter *Dauer der Erkrankung* und *CRP mg/dl Ende*; *Hb g/dl Ende* und *BSG Beginn 1.h*.

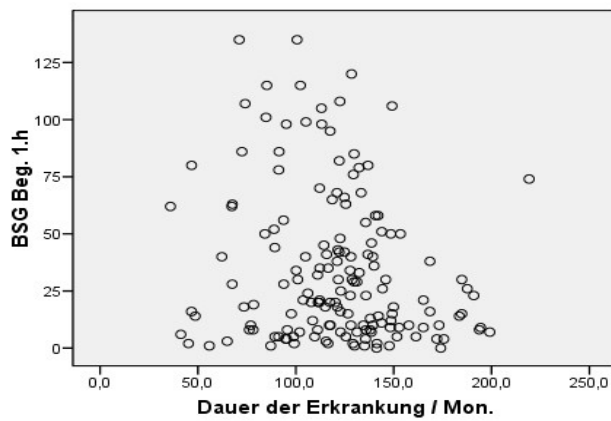


Abbildung 11

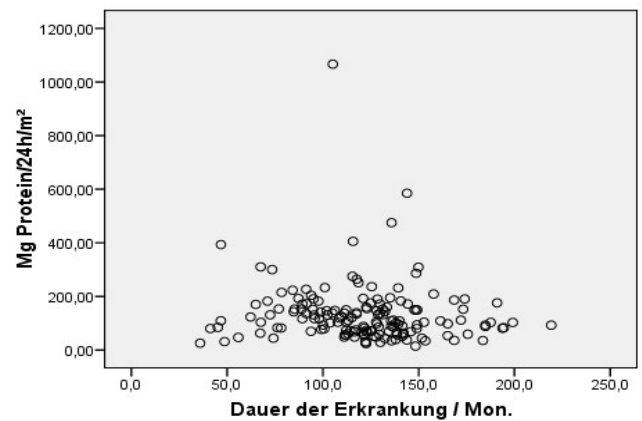


Abbildung 12

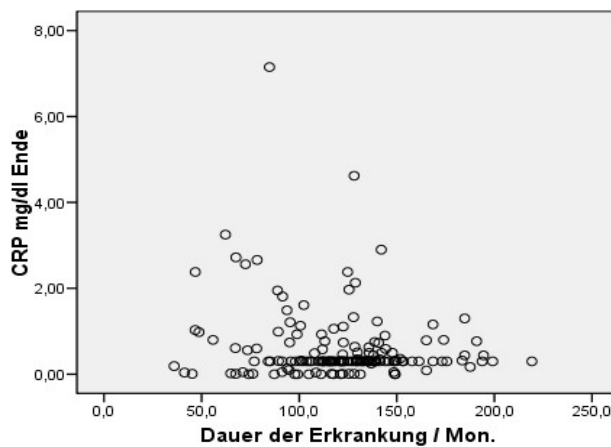


Abbildung 13

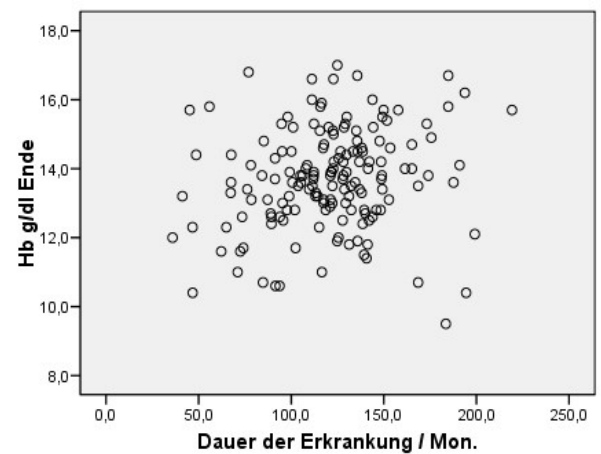


Abbildung 14

Betrachtet man die Graphik für die Korrelationsanalyse der Parameter „Dauer der Erkrankung/ Mon.“ und „Mg Protein/24h/m²“, so finden sich einige Ausreißer, die, bei mittlerer Erkrankungsdauer, hohe bis sehr hohe Protein-Werte zeigen. Darüber hinaus lässt sich keine eindeutige Korrelation nachweisen.

Eine breite Streuung zeigt sich zwischen den Parametern „Dauer der Erkrankung / Mon.“ und „BSG Beginn 1.h“. Dabei zeigen einige Patienten bei kurzer Erkrankungsdauer bereits deutlich erhöhte Werte für die BSG. Im Falle des Parameters Hb g/dl Ende liegt der Großteil der Werte, bei mittlerer Erkrankungsdauer, in der Nähe des Normwertbereichs.

5 Diskussion

Im Folgenden sollen zum Einen Aufbau und Durchführung dieser Studie und zum Anderen die gefundenen Ergebnisse kritisch beurteilt werden.

5.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Fall- Kontrollstudie. Allerdings konnten auf Grund des retrospektiven Charakters der Studie keine „matched-pairs“ zwischen den Patienten der Fall- und Kontrollgruppe gebildet werden. Diese Tatsache verringert den Grad der Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen.

Das gewählte Studiendesign ermöglichte das Aufstellen einer Hypothese auf der Basis einer Auswertung von bereits vorhandenen Daten. Eine endgültige Bewertung der Hypothese muss mittels einer prospektiven Studie erfolgen.

5.2. Datenerhebung

Die Datengewinnung für diese Studie erfolgte mittels des elektronischen - und Aktenarchivs des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie Garmisch-Partenkirchen.

Die per Stichwortsuche erstellte Liste von möglicherweise in Frage kommenden Patienten wurde von Hand durchgearbeitet. Es wurde dabei mit den aktuellsten Patientendaten begonnen. Auf Grund dessen und der Tatsache, dass die elektronische Archivierung erst ab dem Jahre 1996 eingeführt wurde, wurden nicht alle Patienten, die je in der Klinik GAP behandelt wurden und in das Profil passten, erfasst. Es muss also festgehalten werden, dass es sich bei den insgesamt 160 Studienpatienten, um einen Teil des in Frage kommenden Patientenkollektivs der Rheumaklinik GAP handelt. Dennoch sind die Patientenzahlen in Fall- und Kontrollgruppe groß genug, um eine statistisch signifikante Aussage zu erhalten.

Ein Problem während der Datenerhebung stellte die oftmals unvollständige Archivierung der Patientendaten dar. Über die Aufenthalte in GAP hinaus gehende Informationen bezüglich Erkrankung und Therapie des Patienten waren nicht immer vorhanden. So mussten einige Patienten mit passendem Krankheitsprofil ausgeschlossen werden, weil keine Angaben über Krankheitsverlauf oder Therapiebeginn mit SSZ vorlagen. In einigen Fällen konnte die erste Laboruntersuchung nach Krankheits- bzw. Therapiebeginn mit SSZ nicht gefunden werden oder diese lag zeitlich zu weit entfernt.

Es wurden daher nur solche Patienten in die Gruppen eingeschlossen, bei denen diese Zeitspanne ein Jahr nicht überschritt. Dies führt zu einer gewissen Ungenauigkeit und Minderung der Vergleichbarkeit von Fall- und Kontrollgruppe.

Bei der Erfassung der biochemischen Parameter wurde deutlich, dass nicht bei allen Patienten exakt dieselben Laboruntersuchungen durchgeführt worden waren. Daraus ergibt sich, dass bei einzelnen Parametern nicht allen 102 bzw. 59 Patienten ein Wert zugeordnet werden konnte. Die mit Abstand größte Abweichung ergibt sich bei den Parametern „Eisen Beginn“ und „Eisen Ende“. Diese Werte konnten nur bei 60% der Patienten der Fallgruppe und bei 50% der Patienten der Kontrollgruppe erfasst werden. Dies muss bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Darüber hinaus wurden in Laborberichten von auswärtigen Stellen einige biochemische Parameter nur mit der Bezeichnung „opB“ beschrieben. Diese Daten wurden für die statistische Auswertung ebenfalls nicht verwendet. Es handelt sich dabei allerdings um maximal zehn Daten bei zwei Parametern. Aus diesem Grund konnte auch die für eine statistische Auswertung mindestens notwendige Fallzahl erreicht werden.

Die Angaben bezüglich der akut oder jemals betroffenen Gelenke waren in den Patientenakten teilweise nur wenig differenziert. Auf Grund dieser Tatsache muss der erhaltene Mittelwert für diese Parameter als tendenziell zu hoch angesehen werden.

Bei der Erfassung der Zusatzmedikation wurden generell keine Dosisangaben notiert, da dies auf Grund der oft ungenauen Informationen bezüglich Dosis und Einnahmedauer eine erhebliche Ungenauigkeit beinhaltet hätte. Ein eventueller Zusammenhang zwischen der Ausprägung einer Proteinurie und der Einnahme zusätzlicher Medikamente kann so allerdings nur qualitativ analysiert werden.

Die Bestimmung der Dauer der SSZ-Einnahme konnte nicht bei allen 101 Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ durchgeführt werden. Auf Grund der Datenlage konnte bei etwa 30 % der Patienten nur ein Anfangsdatum, jedoch kein Enddatum notiert werden. Dies liegt darin begründet, dass die meisten dieser Patienten nach ihrem Aufenthalt in GAP auswärtig weiter betreut wurden und somit keine Angaben bezüglich der Therapieparameter mehr zur Verfügung standen. Patienten, bei denen diese Problematik auftrat, wurden nicht in die Analyse der Therapiedauer aufgenommen, um die Werte nicht zu verfälschen. Insgesamt muss daher die ermittelte durchschnittliche Therapiedauer kritisch betrachtet werden. Die in diesem Abschnitt aufgeführten Aspekte müssen bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden, da es sich um Quellen für mögliche systemische Fehler bei der Datenerfassung handelt.

5.3. Patientenkollektiv

Im nachfolgenden Abschnitt soll kritisch betrachtet werden, ob die Zusammensetzung des vorliegenden Patientenkollektivs geeignet ist für die Untersuchung und Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit.

Für die Studie ausgewählt wurden die Daten von Patienten, die an den folgenden Subtypen der Juvenilen Idiopathischen Arthritis erkrankt waren: Oligoarthritis Typ II (persistent und extended), Enthesitis-assoziierte Arthritis, Psoriasis-Arthritis und Chronisch Reaktive Arthritis. Für diese Subtypen liegen klinische Studien vor, die die jeweilige Wirksamkeit von Sulfasalazin in der Therapie der JIA zeigen [2, 15, 27, 30, 31, 50, 51, 52] und für die die klinische Anwendung von SSZ als DMARD belegt ist.

Bezüglich der Zusammensetzung der Gruppen „Sulfasalazin Ja“ und „Sulfasalazin Nein“ gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Den größten Anteil bilden in beiden Gruppen die Erkrankungsformen Oligoarthritis persistent und Enthesitis-assoziierte-Arthritis.

Innerhalb des Erkrankungsspektrums der JIA kann der Subtyp im Verlauf der Erkrankung sein klinisches Erscheinungsbild verändern. Auf Grund dieser Eigenschaft musste noch eine weitere Gruppe von Erkrankungstypen definiert werden: „Innerhalb der für diese Studie zugelassenen Erkrankungen nicht eindeutig zuzuordnen/ zugeordnet worden“. Diese Gruppe enthält Patienten, bei denen während des oft langjährigen Krankheitsverlaufs die Diagnose geändert wurde oder mehrere Differentialdiagnosen in Frage kamen. Diese Patienten konnten somit keiner der anderen Gruppen eindeutig zugeordnet werden. Es handelt sich bei diesen Differentialdiagnosen allerdings nur um Erkrankungssubtypen, die durch die Einschlusskriterien vorgegeben wurden. Aus diesem Grund konnten die Daten dieser Patienten in die Auswertung mit eingeschlossen werden. Auf Grund der Tatsache, dass es sich um retrospektive Daten handelte, mussten die Diagnosen auf ihre Korrektheit hin überprüft werden. Dabei konnten Patienten, die an der systemischen Form der JIA erkrankt waren, mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden.

Bezüglich der erfassten klinischen Parameter zeigen sich zwischen den Gruppen „Sulfasalazin Ja“ und „Sulfasalazin Nein“ bei zwei Parametern signifikante Unterschiede. Es zeigte sich, dass die Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ signifikant länger erkrankt waren als die Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Ja“. Diese Tatsache stellt zunächst einmal einen systemischen Fehler dar, da eine längere Krankheitsdauer, im Falle eines Zusammenhanges zwischen hoher Krankheitsaktivität

und erhöhter Proteinausscheidung, das Auftreten einer Proteinurie unter Umständen begünstigt würde. Somit wäre der zu erwartende Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Auftretens einer Proteinurie zwischen den Gruppen eher geringer. Dennoch zeigten sich bereits bei dieser Konstellation in der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ signifikant mehr Fälle einer Proteinurie; ein Ergebnis, das die Hypothese dieser Arbeit unterstützt.

Der zweite signifikant unterschiedliche Parameter ist: Anzahl der Gelenke mit akuter Aktivität. Bei den Patienten der Fallgruppe zeigt sich zum Erhebungszeitpunkt eine höhere Anzahl von betroffenen Gelenken. Dies deutet auf eine eventuell, trotz SSZ-Therapie, insgesamt erhöhte Krankheitsaktivität bei den Patienten der Fallgruppe hin. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass bei dem Parameter „Anzahl jemals beteiligter Gelenke“ kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorliegt. In diesem Zusammenhang fällt auf, dass die erhaltenen Mittelwerte für diesen Parameter in beiden Gruppen > 4 Gelenke liegen; ein Wert, der eigentlich nicht zu der Tatsache passt, dass die Mehrzahl der Patienten an einer Oligoarthritis, Typ persistent erkrankt ist. Bei der Erfassung der Daten wurden die klinisch gestellten Diagnosen zum Zeitpunkt Erstmanifestation der Erkrankung aus den Akten übernommen. Wahrscheinlich muss man daher davon ausgehen, dass bei einigen Patienten innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnosestellung ein Übergang von der „persistent“- zur „extended“- Form der Oligoarthritis statt gefunden hat und dieser eventuell nicht diagnostiziert wurde. Somit ist der Anteil der Patienten mit einer Oligoarthritis, Typ extended vermutlich höher als angegeben.

Im weiteren Vergleich der klinischen Parameter zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, so dass eine Vergleichbarkeit von Fall- und Kontrollgruppe auf der Ebene der klinischen Parameter gegeben ist.

Der Vergleich der biochemischen Parameter zwischen den Gruppen „Sulfasalazin Ja“ und „Sulfasalazin Nein“ ergibt bei drei Parametern einen signifikanten Unterschied. Bei einem dieser Parameter liegt der deutlich pathologischere Wert bei den Patienten der Kontrollgruppe. Ansonsten tendieren eher die Werte der Fallgruppe zu einer pathologischen Ausprägung. Dies könnte ein Hinweis auf einen etwas schwereren Krankheitsverlauf bei den Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ sein. Da es sich aber insgesamt nur um geringe, meist nicht signifikante, Unterschiede bei den biochemischen Parametern handelt, muss bezweifelt werden, ob dies für die Auswertung der Ergebnisse eine Rolle spielt.

Bezüglich der Schwere der Erkrankung gibt es einen Aspekt, der noch berücksichtigt

werden sollte. Auf Grund der Tatsache, dass bei der Behandlung der Patienten in GAP verschiedene Ansätze verfolgt wurden, konnte retrospektiv nicht eindeutig ausgemacht werden, nach welchen Kriterien die Patienten einer Therapie mit / ohne SSZ zugeordnet wurden.

Allerdings ermöglichte allein das Existieren dieser unterschiedlichen Therapieansätze das Aufstellen einer Kontrollgruppe; eine Tatsache, die für diese Arbeit von entscheidender Bedeutung war.

5.4. Ergebnisse Proteinurie

Die statistische Analyse der erfassten Daten ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens einer Proteinurie zwischen den Gruppen „Sulfasalazin Ja“ und „Sulfasalazin Nein“. Bei den Patienten, die eine Therapie mit SSZ erhalten hatten, zeigte sich in 35,6 % der Fälle eine Proteinurie. Dies ist ein signifikant höherer Wert als bei den Patienten der Gruppe „SSZ Nein“.

Somit kann festgehalten werden, dass die erste Fragestellung dieser Arbeit beantwortet werden konnte: Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer Proteinurie bei der Behandlung der JIA mit und ohne SSZ.

Auf Grund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit kann nicht ausschließlich von einem kausalen Zusammenhang zwischen der Einnahme von SSZ und dem Auftreten einer Proteinurie ausgegangen werden. Es stellt sich die folgende Frage: Kann der aufgetretene Unterschied wirklich auf die Behandlung mit SSZ zurückgeführt werden oder spielen noch andere Einflüsse eine Rolle bei der Entstehung der Proteinurie?

Tatsächlich müssen Parameter wie die Krankheitsaktivität/ -dauer und der Einfluss von Zusatzmedikation als eventuelle Ursachen einer Proteinurie in Betracht gezogen werden. Die daraus resultierenden Hypothesen werden im Folgenden kritisch diskutiert.

5.4.1. Sulfasalazin als Ursache einer Proteinurie

Das vermehrte Auftreten einer Proteinurie bei den Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ kann zunächst als direkte Folge der Einnahme dieses Präparats angesehen werden. Unterstützt wird diese These durch die Herstellerangaben. Für das Präparat Azulfidine® wird die Häufigkeit für das Auftreten einer Proteinurie mit 1:1000-1:10.000 angegeben [41].

Betrachtet man nun allerdings die Literatur zu diesem Thema, zeigen sich deutliche Diskrepanzen zu den gefundenen Ergebnissen in dieser Arbeit einerseits und zwischen

den einzelnen Arbeiten andererseits. Zunächst muss bei der Bewertung der recherchierten Studien zwischen Studien mit Erwachsenen und solchen mit Kindern unterschieden werden.

So berichteten Helliwell et al. [23] über zwei Patienten, bei denen im Verlauf der Behandlung mit SSZ eine Proteinurie auftrat. Es handelte sich allerdings um erwachsene Patienten, die an einer Enthesitis-assoziierten- bzw. einer rheumatoiden Arthritis litten. Bei beiden Patienten war die Proteinurie nach dem Absetzen von SSZ deutlich rückläufig. In beiden Fällen hatten die Patienten zunächst NSAIDs eingenommen. Darüber hinaus nahm die Patientin des zweiten Falles D-Penicillamin, das ebenfalls mit Nephrotoxizität assoziiert ist, ein. Auf Grund dieser Tatsache kann auch bei diesen Case Reports die Entstehung einer Proteinurie nicht zweifelsfrei der Einnahme von Sulfasalazin zugeordnet werden.

Der beschriebene Case Report steht in direktem Widerspruch zu den Ergebnissen von Ransford et al. [43], die das Nebenwirkungsprofil von Sulfasalazin und Mesalazin bei erwachsenen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Inflammatory Bowel Disease IBD) und rheumatoider Arthritis (RA) verglichen. Für diese Studie wurden alle, dem Committee on Safety of Medicines of the UK (CSM), gemeldeten UNW von Sulfasalazin und Mesalazin zwischen den Jahren 1991 und 1998 untersucht. Bezüglich der Patienten, bei denen die beschriebenen Nebenwirkungen auftraten, lassen sich in dieser Studie keine Angaben finden. Die Autoren differenzierten bei den erhaltenen Daten zum einen zwischen der Einnahme von Mesalazin oder Sulfasalazin und zum anderen, speziell noch für die SSZ- Einnahme, zwischen Erkrankung an IBD oder RA. Auf diese Weise wurden spezifische Nebenwirkungsprofile erstellt. Dabei wurde von den renalen NW besonders die interstitielle Nephritis betrachtet. Das Auftreten von interstieller Nephritis als unerwünschte Nebenwirkung konnte nur mit der Einnahme von Mesalazin in Verbindung gebracht werden, während für Sulfasalazin hauptsächlich hepatotoxische Veränderungen und Veränderungen des Blutbilds gefunden wurden. Auch zeigte sich bezüglich des Auftretens einer interstitiellen Nephritis kein Unterschied zwischen der Einnahme von SSZ bei IBD oder RA. Im Hinblick auf die übrigen UNW unterschied sich die Häufigkeit des Auftretens bei Patienten mit ICD und RA deutlich. Demnach muss davon ausgegangen werden, dass Ergebnisse, die aus Studien mit IBD-Patienten stammen, nicht auf Patienten mit RA übertragen werden können.

Kritisch betrachtet werden sollte bei dieser Studie allerdings, dass zwar kein Auftreten

von interstitieller Nephritis bei SSZ-Einnahme beobachtet werden konnte, aber im weiteren Text das Auftreten von insgesamt 27 Ereignissen renaler NW bei SSZ-Einnahme erwähnt wird. Es wird allerdings nicht näher ausgeführt, um welche Art von renalen Nebenwirkungen es sich dabei gehandelt hat.

Es kann also auf Grund dieser Studie nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Therapie mit SSZ ursächlich für die Proteinurie ist.

Betrachtet man nun allerdings die Studien, [27,15,30,52,31,2,38] die zur Bestimmung der Effektivität und Sicherheit von SSZ in der Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis durchgeführt wurden, findet man keine Hinweise für eine Nephrotoxizität von SSZ. Das Nebenwirkungsprofil von SSZ umfasste bei den Studienpatienten die folgenden Symptome:

	<i>Aufgetretene Nebenwirkungen</i>
Huang et al. [27]	Diarrhoe, Erbrechen, Kopfschmerz, Schwindel
Gedalia et al. [15]	GI-Beschwerden, Leukopenie, Exanthem, Leberwerterhöhung
Imundo et al. [30]	Exanthem, Leukopenie, GI-Beschwerden, Kopfschmerz, Fieber, Leberwerterhöhung
Van Rossum et al. [52]	GI-Beschwerden, Exanthem, Hämatome, Kopfschmerz, Schwindel, Transaminasenerhöhung, Leukopenie, Hypoimmunoglobulinämie
Joos et al. [31]	GI- Beschwerden, Leukopenie, Exanthem, Agitiertheit
Ansell et al. [2]	Exanthem, Fieber, Leukopenie, Diarrhoen, Leberwerterhöhung, Übelkeit, Erbrechen, Migräne
Özdoğan et al. [38]	GI- Beschwerden, Exanthem, Übelkeit, Erbrechen, Leukopenie

Tabelle 16

Auf Grund der deutlichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen dieser Arbeit und den oben aufgeführten Studien, müssen Einfluss- oder Störgrößen vorliegen, die diese Diskrepanz erklären. Zunächst muss überprüft werden, inwieweit sich die Patientenkollektive und die Therapieparameter dieser Studien in Bezug auf die vorliegende Arbeit unterscheiden. Zu diesem Zweck wurden in der folgenden Tabelle die wichtigsten Parameter der oben aufgeführten Studien dargestellt.

	Eingeschlossene Erkrankungssubtypen	Therapiedauer mit SSZ	Dosis SSZ	Zusatzmedikation	Anzahl	Urinanalyse Ja/ Nein
Korn, F.	Oligoarthritis, Typ II (persistent und extended) Enthesitis-assoziierte Arthritis, Psoriasisarthritis Chronisch reaktive Arthritis	MW 19,76 Monate +/- 16,32 Mon.	MW 29 mg/kg/d	NSAIDs, MTX, Azathioprin, Cyclosporin A, Cortison p.o. / i.m.	160	Ja
Ansell et al. [2]	Oligoarthritis Typ I / II, Polyarthritis, systemische Form (2)	12 Monate	40 mg/kg/d	NSAIDs	51	Nein
Van Rossum et al. [52]	Oligoarthritis, Polyarthritis	24 Wochen	50mg/kg/d	NSAIDs	69	Ja
Huang et al. [27]	Juvenile Spondylarthropathie, Ankylosing Spondylitis, JRA, undifferenzierte Arthritis	24 Monate	50mg/kg/d	NSAIDs, SAARD, Gold, i.m. Cortison	36	Ja
Gedalia et al. [15]	Oligoarthritis	MW 9 Monate	50mg/kg/d	NSAIDs	10	Ja
Joos et al. [31]	Systemische Form; Polyarthritis, Oligoarthritis I/II	MW 24 Monate	30- 50mg/kg/d	NSAIDs	41	Nein
Özdoğan et al. [38]	Polyarthritis, Oligoarthritis, systemische Form	MW 7,8 Monate	MW 50 mg/kg/d	NSAIDs, Kortikosteroide p.o	18	Ja
Imundo et al. [30]	Enthesitis-assoziierte Arthritis, Oligoarthritis, Polyarthritis, systemische Form	MW 13 Monate	31mg/kg/d	NSAIDs, HCQ Prednisolone,, MTX, Auranofin, Penicillamin, ASS	139	Nein

Tabelle 17

Abgesehen von dem Hauptunterschied, dass es sich bei den oben aufgeführten Studien um prospektive, z.T. randomisierte Arbeiten handelt, zeigt sich, dass die eingeschlossenen Erkrankungssubtypen und die verwendete Zusatzmedikation mit denen der vorliegenden Studien größtenteils übereinstimmen. Die systemische Form der JIA wurde in der vorliegenden Arbeit als Ausschlusskriterium definiert, da das Spektrum der Symptome und extraartikulären Manifestationen deutlich anders ist als bei den anderen Subtypen. Darüber hinaus wurde die Therapie mit Gold und D-Penicillamin ebenfalls als Ausschlusskriterium betrachtet, da diese Präparate nephrotoxisch sind [21]. Bezüglich der Patientenzahlen fällt auf, dass es sich, ausgenommen die Arbeit von Imundo et al. [30], um deutlich weniger Patienten handelt, als in der vorliegenden Arbeit. Daher muss die Überlegung angestellt werden, dass in den oben aufgeführten Studien die Patientenanzahl eventuell zu gering war, um das Auftreten einer vermeintlich seltenen Nebenwirkung wie Proteinurie zu beobachten. Die durchschnittliche Therapiedauer liegt in der vorliegenden Arbeit mit 19,76 Monaten höher als in fast allen der recherchierten Studien. Die maximale Einnahmedauer von

SSZ liegt in dieser Studie bei 71 Monaten, die minimale bei einem Monat. Der durchschnittliche Zeitraum vom Therapiebeginn mit SSZ bis zum Auftreten einer Proteinurie lag in der vorliegenden Studie bei 11,1 Monaten. Das Vorliegen eines breiteren Spektrums im Hinblick auf die Einnahmedauer von SSZ unterscheidet diese Arbeit von den oben aufgeführten Studien, bei denen es sich jeweils um standardisierte Einnahmezeiträume handelt. Dieser Umstand kann allerdings auch einen Vorteil darstellen, da es auf diese Weise möglich ist, Daten von Patienten zu erfassen, deren SSZ-Einnahmedauer sehr lange oder auch nur sehr kurz war. Betrachtet man nur die Gruppe „Proteinurie Ja“ innerhalb der Gruppe „Sulfasalazin Ja“, so zeigt sich die folgende Verteilung: Die Patienten, die eine erhöhte Proteinausscheidung aufwiesen, hatten im Durchschnitt 17,86 (+/- 17,0) Monate lang SSZ eingenommen. Diese Zeit ist länger als die meisten Einnahmezeiten bei den oben dargestellten Studien. Somit könnte die Einnahmedauer von SSZ durchaus eine Rolle spielen im Hinblick auf die Entstehung einer Proteinurie.

Im Hinblick auf die Dosierung von SSZ liegt der Mittelwert in der vorliegenden Arbeit mit einer Dosis von 29,0 mg/kg/d (zum Zeitpunkt des pathologischen SU) deutlich niedriger als in den meisten oben aufgeführten Studien. Trotzdem konnte in der vorliegenden Studie deutlich häufiger das Auftreten einer Proteinurie beobachtet werden.

Ein Aspekt, der zusätzlich das Auftreten einer Proteinurie unter SSZ-Therapie erklären könnte, wird in den oben genannten Studien nicht erwähnt: es handelt sich um die Möglichkeit eines Medikamenten- induzierten Systemischen Lupus Erythematosus (SLE). In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass die Therapie mit SSZ das Entstehen eines SLE triggern kann [18, 19, 55, 60]. Ein SLE kann sich u.a. in Form einer Nephritis mit nachfolgender Proteinurie und Hämaturie manifestieren. Zur Diagnose eines Medikamenten-induzierten SLE wurden bei Gunnarsson et al. [19] die Ausprägung der Parameter ANA und anti-dsDNA-Antikörper, welcher hochspezifisch für das Auftreten eines SLE ist, jeweils vor und nach Therapiebeginn mit SSZ in Kombination mit den klinischen Symptomen analysiert. Auf Grund des retrospektiven Charakters dieser Studie bestand keine Möglichkeit die Ausprägung dieser Parameter bei den Patienten dieser Studie zu überprüfen. Der Parameter anti-dsDNA-Antikörper ist im Rahmen der durchgeführten Laboruntersuchungen nie und der Parameter ANA nur einmalig pro Patient bestimmt worden. Nichtsdestotrotz sollte das Vorliegen eines Sulfasalazin-induzierten SLE als mögliche Ursache einer erhöhten Proteinausscheidung

bedacht werden. Unterstützt wird die Annahme eines kausalen Zusammenhangs zwischen SSZ-Einnahme und Auftreten einer Proteinurie durch die Tatsache, dass die Proteinwerte bei denjenigen Patienten, bei denen SSZ reduziert oder abgesetzt wurde, rückläufig waren. Der geringe Abfall des Mittelwertes für mg Protein/m²/24h gegenüber dem Ausgangswert kann dadurch begründet werden, dass einige Patienten sehr hohe Ausgangswerte zeigten und trotz Verringerung der Proteinausscheidung den Normalbereich noch nicht wieder erreicht hatten. Informationen über den weiteren Therapieverlauf fanden sich bei insgesamt 63,8 % der Patienten mit Proteinurie der Gruppe „Sulfasalazin Ja“. Somit kann diese Aussage natürlich nicht auf alle Patienten dieser Gruppe und natürlich auch nicht auf die Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ übertragen werden, aber diese Werte zeigen eine deutliche Tendenz.

5.4.2. Ausmaß der Proteinurie

Bei der Betrachtung der Ergebnisse zeigt sich im Hinblick auf das Ausmaß der Proteinausscheidung eine Auffälligkeit: In der Gruppe „SSZ Ja“ traten zwar signifikant mehr Fälle einer Proteinurie auf, diese Patienten hatten allerdings einen deutlich niedrigeren Durchschnittswert für Proteinausscheidung, gemessen als mg/m²/24h, als diejenigen in der Gruppe „SSZ Nein“. Im Vergleich aller Patienten (Proteinurie + und Proteinurie -) beider Gruppen miteinander, zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Höhe der Proteinausscheidung. Vergleicht man nun aber ausschließlich die Patienten mit erhöhter Proteinausscheidung beider Gruppen, so zeigt sich ein deutlicher Unterschied (s. Kapitel 4.2.). Daraus lässt sich die Aussage ableiten, dass die Patienten ohne SSZ-Therapie zwar seltener eine Proteinurie entwickelten, dabei aber deutlich höhere Werte für die Proteinausscheidung aufwiesen.

Dieser Umstand lässt vermuten, dass Entstehung und Ausmaß der Proteinurie nicht ausschließlich auf die Einnahme von SSZ zurück zu führen sind. In diesem Zusammenhang sind die zwei folgenden Hypothesen als relevant anzusehen:

1. Das Auftreten einer Proteinurie kann als extraartikuläre Manifestation der JIA an der Niere betrachtet werden. Somit wäre ein Auftreten von erhöhter Proteinausscheidung in beiden Gruppen zu erwarten. Die signifikant höhere Anzahl von Proteinurie-Fällen in der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ könnte darüber hinaus durch eine additive nephrotoxische Wirkung von Sulfasalazin erklärt werden. Diese Hypothese wird im folgenden Abschnitt näher besprochen.

2. Die Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ erhielten alle eine alternative Medikation. Es muss in Betracht gezogen werden, dass das Auftreten einer Proteinurie auf die Einnahme bzw. unerwünschte Nebenwirkungen dieser Präparate zurück zu führen ist. Dieser Aspekt wird im Abschnitt „Zusatzmedikation“ besprochen werden.

5.4.3. Einfluß von Krankheitsaktivität und -dauer auf die Entstehung einer Proteinurie

Bei der Einschätzung der Häufigkeit des Auftretens von renalen Komplikationen als extraartikuläre Manifestation einer rheumatischen Erkrankung muss ganz offensichtlich deutlich zwischen der rheumatoiden Arthritis der Erwachsenen und der Juvenilen idiopathischen Arthritis unterschieden werden. Während in der Literatur von einigen Autoren [28, 59] das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen und – veränderungen als häufige Komplikation der rheumatoiden Arthritis bezeichnet wird, beschreiben Antilla et al [3]. das Auftreten von renalen Läsionen als eine seltene Komplikation bei allen Subtypen der Juvenilen rheumatoiden Arthritis. Dabei scheinen diese Komplikationen besonders bei der systemischen Form der JIA, welche in dieser Studie ein Ausschlusskriterium darstellt, aufzutreten. Am häufigsten handelt es sich bei diesen renalen Beteiligungen um eine Amyloidose [7]. Als Ursachen werden einerseits die antirheumatische Medikation (v.a. NSAIDs, Gold, Penicillamine [21]) und andererseits die zugrunde liegende Krankheitsaktivität des Rheumas vermutet. Es lassen sich einige wenige Case Reports zu diesem Thema finden [16 ,12], wobei jeweils nur Vermutungen bezüglich einer Ursache angestellt werden konnten.

Im Folgenden soll nun ein eventueller Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Krankheitsaktivität und dem Auftreten der Proteinurie bei den Patienten dieser Studie diskutiert werden.

Zunächst muss allerdings auf die Problematik der Erfassung der Krankheitsaktivität eingegangen werden. Auf Grund des retrospektiven Charakters dieser Studie musste die Erfassung von biochemischen Parameter auf diejenigen Parameter beschränkt werden, die routinemäßig erhoben wurden (s. Kapitel 3.4.4.). Bei den erhobenen Parametern handelt es sich natürlich um solche, bei denen eine positive Korrelation zur Aktivität der JIA nachgewiesen ist [32, 10, 61, 14]. Allerdings muss davon ausgegangen werden, dass nicht bei allen Patienten das Ausmaß der Krankheitsaktivität hundertprozentig erfasst werden konnte. Auf Grund der fehlenden Einschätzung von den Patienten selbst und ihrer Angehörigen konnte keiner der üblichen Scores verwendet werden. Nichtsdestotrotz kann anhand der vorliegenden Parameter die Entzündungsaktivität sehr

gut abgeschätzt werden.

Zur Überprüfung der oben genannten Hypothese wurden zunächst die Ausprägungen der Entzündungsparameter bei den Patienten der Gruppen „SSZ Ja“ und „SSZ Nein“ verglichen. Es wäre zu erwarten, dass die Patienten der Gruppe „SSZ Ja“ eine höhere Krankheitsaktivität aufweisen, da sich in dieser Gruppe signifikant mehr Fälle von erhöhter Proteinausscheidung zeigten. Im Vergleich der biochemischen Parameter der Gruppen „SSZ Ja“ und „SSZ Nein“ zeigten sich nur bei drei Parametern statistisch signifikante Unterschiede. Zwei dieser Parameter (Hb Ende und Eisen Ende) sind bei den Patienten der Gruppe „SSZ Ja“ pathologischer, während die Patienten der Gruppe „SSZ Nein“ einen deutlich höheren Wert für *BSG Beginn* zeigen. Diese Parameter allein geben keinen Aufschluss darüber, ob bei einer der beiden Patientengruppen eine höhere Krankheitsaktivität vorliegt als bei der anderen. Betrachtet man allerdings alle erfassten Parameter inklusive derjenigen, die keinen signifikanten Unterschied aufweisen, so zeigt sich, dass tendenziell die Werte der Gruppe „SSZ Ja“ auf eine höhere Entzündungsaktivität hindeuten. Dieser Unterschied ist allerdings nur sehr gering und als alleinige Erklärung für das gehäufte Auftreten der Proteinurie sicherlich nicht ausreichend. Unterstützt wird diese Vermutung durch die Ergebnisse des Vergleichs der biochemischen Parameter zwischen der Gruppen „Proteinurie Ja“ und „Proteinurie Nein“. Hierbei sollten sich nun zumindest deutliche Unterschiede bezüglich der Ausprägung der biochemischen Parameter erkennen lassen. Überraschenderweise konnten keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den biochemischen Parametern dieser beiden Gruppen gefunden werden. Einzig bei den klinischen Parametern „Anzahl jemals beteiligter Gelenke“ und „Rheumafaktor positiv“ zeigten sich zwischen den Gruppen „Proteinurie Ja“ und „Proteinurie Nein“ statistisch signifikante Unterschiede. Die Patienten, die eine erhöhte Proteinausscheidung aufwiesen, hatten eine höhere Anzahl an jemals beteiligten Gelenken und zeigten häufiger eine RF-positive Serologie. Dieser Aspekt könnte dafür sprechen, dass bei diesen Patienten eine höhere Aktivität der rheumatischen Erkrankung bestand.

Die durchgeführte Korrelationsanalyse ergab für die Werte „Protein/m²/24h“ und die biochemischen Parameter keine statistisch signifikante Korrelation. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Proteinurie und erhöhten Entzündungsparametern konnte bei den Patienten dieser Studie mit den durchgeführten statistischen Tests nicht festgestellt werden.

Ein weiterer Aspekt, der einen Einfluß auf das Auftreten einer Proteinurie haben

könnte, ist die Dauer der Erkrankung. Ein längerer, eventuell lange unbehandelter Krankheitsverlauf erhöht zumeist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen bzw. Folgeschäden. Demnach wäre zu erwarten gewesen, dass die Patienten der Gruppe „SSZ JA“ einen deutlich längeren Krankheitsverlauf aufweisen, als die der Gruppe „SSZ nein“. Im Vergleich beider Gruppen zeigte sich dann, dass die Patienten der Gruppe „SSZ Nein“ signifikant länger erkrankt waren. Darüber hinaus zeigte sich bei der Länge des Beobachtungszeitraums Erkrankungsbeginn bis Auftreten der Proteinurie kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Auf Grund dieser Ergebnisse kann die Dauer der Erkrankung als Ursache für das Auftreten der Proteinurie ausgeschlossen werden.

Abschließend soll noch ein weiterer Parameter untersucht werden. Antilla et al. [3] zufolge, konnte bei JRA Patienten, die positive ANAs aufwiesen, eine höhere Inzidenz von Proteinurie nachgewiesen werden. Um einen eventuellen Zusammenhang dieser Parameter bei den Patienten dieser Studie zu überprüfen, wurde die Häufigkeitsverteilung dieses Parameters untersucht. Von allen Patienten mit einer Proteinurie wiesen 24,4 % positive ANAs auf; bei den Patienten ohne Proteinurie waren es 28,6 %. Werden die Patienten mit einer erhöhten Proteinausscheidung nach Gruppenzugehörigkeit aufgeschlüsselt, so zeigt sich, dass die Patienten aus der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ zu 22,2% und die Patienten aus der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ zu 27,3 % positive ANA aufwiesen. In beiden Fällen handelt es sich nicht um statistisch signifikante Unterschiede, so dass dadurch die signifikanten Unterschiede bezüglich der Proteinausscheidung nicht erklärt werden können.

5.5. Zusatzmedikation

Auf Grund des retrospektiven Charakters dieser Studie konnte kein Einfluss auf die Einnahme von zusätzlicher Medikation genommen werden. Bei den Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ umfasst das sowohl additiv zur als auch vor und nach der SSZ-Therapie eingenommene Präparate. Es handelt sich dabei insgesamt um dieselben Wirkstoffe die auch von den Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ eingenommen wurden.

Es zeigte sich, dass innerhalb der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ signifikant häufiger MTX und Azathioprin eingenommen wurde. Es sollten daher diese Medikamentengruppen im Hinblick auf eine nephrotoxische Wirkung untersucht werden.

In diesem Zusammenhang muss kritisch untersucht werden, inwieweit die Einnahme zusätzlicher Medikamente eventuell einen systemischen Bias für die Ergebnisse der Proteinurie- Auswertung darstellt. Ein nephrotoxischer Effekt der eingenommenen Zusatzmedikation könnte unter Umständen das Auftreten der elf Fälle von erhöhter Proteinausscheidung bei den Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ erklären. Ob dieser zusätzliche Einfluss auch die im Durchschnitt deutlich höheren Proteinwerte in dieser Gruppe erklären kann, muss darüber hinaus untersucht werden. In der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ muss eine additive nephrotoxische Wirkung von SSZ und den zusätzlichen Präparaten diskutiert werden.

Im Hinblick auf eine eventuelle nephrotoxische Wirkung kommen am ehesten die nicht-steroidalen Antiphlogistika und der Wirkstoff Methotrexat in Frage.

Für die Gruppe der NSAIDs ist eine nephrotoxische Wirkung bei Erwachsenen seit langem bekannt. Für Kinder ist eine nephrotoxische Wirkung von NSAIDs ebenfalls beschrieben. Im Rahmen der Literaturrecherche konnten zwei Case Reports zum Thema „Renale Beteiligung bei JIA“ gefunden werden [16]. Die Autoren sehen dabei vor allem die antirheumatische Therapie mit NSAIDs als ursächlich für die Proteinurie an. Kordonouri et al. [33] beschreiben in ihrer Arbeit das Auftreten von glomerulärer Mikroproteinurie bei Kindern mit JCA nach der Einnahme von NSAIDs.

Betrachtet man allerdings die Häufigkeitsverteilung der NSAID-Einnahme, so sieht man keinen entscheidenden Unterschied zwischen den Gruppen „Sulfasalazin Ja“ und „Sulfasalazin Nein“. Somit kann der signifikante Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Fällen erhöhter Proteinausscheidung zwischen den Gruppen nicht definitiv durch eine UNW der NSAIDs erklärt werden. Es sollte aber auf jeden Fall in Betracht gezogen werden, dass die Einnahme von NSAIDs in beiden Gruppen die Häufigkeit einer Proteinurie erhöhen könnte bzw. das Auftreten von erhöhter Proteinausscheidung fördern könnte.

Bezüglich der Nephrotoxizität von Methotrexat finden sich in der Literatur variierende Angaben. Zunächst einmal muss zwischen high-dose und low-dose MTX-Therapie unterschieden werden. Für die high-dose MTX-Gabe, die vor allem in der Therapie maligner Erkrankungen eingesetzt wird, sind nephrotoxische Nebenwirkungen bekannt [13, 56, 1]. Über die Nephrotoxizität von low-dose MTX-Therapien, wie sie in der Therapie der JIA Anwendung finden, ist hingegen weniger bekannt. Silvermann et al. [49] beobachteten keinerlei renale Schäden unter der Therapie mit MTX und Wiland et al. [58] berichten sogar über einen positiven Effekt von low-dose MTX auf die

Nierenfunktion von RA- Patienten. Im Gegensatz dazu beschreiben Icardi et al. [28] und Seidemann et al. [48] einen nephrotoxischen Effekt bereits von niedrig dosiertem MTX. Seidemann et al. [48] konnten einen deutlichen Abfall der glomerulären Filtrationsrate nachweisen. Dabei scheint vor allem die Kombination von Methotrexat mit anderen, potenziell nephrotoxischen Präparaten, die Nierenfunktion zu beeinträchtigen. Es muss dabei noch hinzu gefügt werden, dass es sich bei den beobachteten Patienten vornehmlich um Erwachsene handelte und daher diese Ergebnisse nicht vorbehaltlos auf die vorliegende Studiensituation übertragen werden können.

Angesichts der variierenden Angaben und der oben beschriebenen Problematik ist es schwierig das Ausmaß des Einfluss von MTX auf die Nierenfunktion der Patienten in der vorliegenden Arbeit zu beurteilen.

Zur besseren Beurteilung, ob es sich bei der Einnahme von MTX um einen systemischen Bias handeln könnte, wurde die Häufigkeitsverteilung der MTX-Einnahme bei den Patienten, die eine Proteinurie zeigten, jeweils in beiden Gruppen untersucht. Sollte sich eine nahezu gleiche Verteilung zeigen, könnte dem Einfluss von MTX eine geringere Bedeutung zugeordnet werden.

Von den insgesamt elf Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Nein“, die eine Proteinurie zeigten, hatten 6 (54%) MTX eingenommen. Bei vier dieser sechs Patienten fand sich eine zusätzliche Einnahme von Azathioprin. Es gab allerdings auch drei Patienten, die eine alleinige Einnahme von NSAIDs aufwiesen. Betrachtet man die Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Ja“, bei denen eine erhöhte Proteinausscheidung auffiel, so zeigt sich, dass von diesen insgesamt 8 (22,2%) MTX im zeitlichen Zusammenhang mit der SSZ-Therapie eingenommen hatten. Dies sind demnach nur etwa halb so viele wie in der Gruppe „Sulfasalazin Nein“. Die statistische Analyse ergab ein $p = 0,040$ und somit einen statistisch signifikanten Unterschied. Aus diesem Grund sollte man die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass MTX als potenzieller Auslöser oder Förderer einer erhöhten Proteinausscheidung in Frage kommen könnte. Zieht man eine Potenzierung der Wirkung von NSAIDs und MTX in Betracht, so könnten dadurch die deutlich höheren Protein- Durchschnittswerte bei den Proteinurie-Fällen in der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ erklärt werden.

5.6. Zusammenfassung Diskussion

Für die vorliegende Studie wurden die klinischen und biochemischen Parameter von 160 Patienten des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie in Garmisch-Partenkirchen gesammelt und ausgewertet. Auf Grund unterschiedlicher Therapieansätze konnten eine Fallgruppe „Sulfasalazin Ja“ und eine Kontrollgruppe „Sulfasalazin Nein“ rekrutiert werden. Im Hinblick auf den Erkrankungssubtyp der Patienten und die klinischen Parameter Alter, Alter bei Krankheitsbeginn, Gewicht, Größe und Anzahl jemals betroffener Gelenke ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Einzig bei zwei Parametern zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied: die Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ waren signifikant länger erkrankt, während die Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ eine höhere Anzahl an akut betroffenen Gelenken aufwiesen. Diese Abweichungen stellen allerdings keinen systemischen Bias dar, so dass die Gruppen als vergleichbar angesehen werden können. Bezüglich der erfassten biochemischen Parameter zeigten sich bei drei Parametern statistisch signifikante Unterschiede, wobei insgesamt die Patienten der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ tendenziell etwas pathologischere Werte aufwiesen. Dies könnte auf eine etwas höhere Krankheitsaktivität hindeuten.

Die Auswertung der Proteinausscheidung ergab folgendes Ergebnis: Innerhalb der Gruppe „Sulfasalazin Ja“ zeigte sich signifikant häufiger eine Proteinurie. Somit konnte in dieser Arbeit ein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer Proteinurie unter der Behandlung mit SSZ beobachtet werden.

Aus diesem Ergebnis ergab sich nun die Frage, ob es sich bei der erhöhten Proteinausscheidung tatsächlich um eine Nebenwirkung des SSZ handelt oder ob eventuell andere Aspekte eine Rolle spielen.

Für Sulfasalazin als Ursache der Proteinurie sprechen zum Einen die Differenz zwischen den Gruppen und zum Anderen die Tatsache, dass bei denjenigen Patienten, bei denen die SSZ-Dosis reduziert oder abgesetzt wurde, die Proteinausscheidung deutlich rückläufig war. Darüber hinaus lassen sich keine Korrelationen zwischen dem Ausmaß der Krankheitsaktivität und der Höhe der Proteinausscheidung feststellen. Auch konnte kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung und einer erhöhten Proteinausscheidung nachgewiesen werden. Des Weiteren fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied für den Parameter ANA, der Antilla et al. [3] zufolge mit einer höheren Inzidenz von Proteinurie bei JIA in Verbindung gebracht wird.

Gegen Sulfasalazin als alleinige Ursache der Proteinurie spricht einerseits die Tatsache,

dass in der Literatur nur sehr wenig Hinweise für eine Nephrotoxizität von Sulfasalazin gefunden werden konnten und andererseits, dass in der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ bei denjenigen Patienten, die eine Proteinurie aufwiesen, deutlich höhere Durchschnittswerte für die Proteinausscheidung gefunden werden konnten. Demzufolge muss, zumindest in der Gruppe „Sulfasalazin Nein“, noch ein weiterer Aspekt in der Entstehung der Proteinurie eine Rolle gespielt haben.

Bei der erhöhten Proteinausscheidung könnte es sich um ein Symptom einer extraartikulären Manifestation der JIA an der Niere handeln. In der vorliegenden Arbeit konnte allerdings kein Nachweis einer solchen extraartikulären Manifestation erbracht werden, zumal keine Korrelation zwischen den biochemischen Parametern und den Proteinuriewerten nachweisbar war. Im Vergleich der biochemischen Parameter der Patienten aus den Gruppen „Proteinurie Ja“ und „Proteinurie Nein“ fanden sich allerdings zwei statistisch signifikant unterschiedliche Parameter: Die Patienten mit einer erhöhten Proteinausscheidung zeigten eine höhere Anzahl an betroffenen Gelenken und häufiger eine positive Serologie für den Rheumafaktor. Dies sind Fakten, die durchaus eine höhere Krankheitsaktivität widerspiegeln könnten.

Ein weiterer Aspekt, der die hohen Proteinwerte in der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ erklären könnte, ist die Einnahme von zusätzlicher Medikation. Die Patienten dieser Gruppe hatten signifikant häufiger Methotrexat eingenommen. Eventuell hat dies ebenfalls zur Entstehung einer erhöhten Proteinausscheidung beigetragen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit folgende Aussagen zulässt:

- Unter der Therapie einer JIA mit Sulfasalazin zeigt sich signifikant häufiger eine Proteinurie.
- Die Proteinurie war nach dem Absetzen bzw. der Reduktion der Sulfasalazindosis rückläufig.
- Es konnten keine Korrelationen zwischen den biochemischen Parametern oder der Dauer der Erkrankung und der Höhe der Proteinausscheidung nachgewiesen werden.
- Vermutlich spielte die Einnahme von Zusatzmedikation in der Gruppe „Sulfasalazin Nein“ eine Rolle bei der Entstehung einer Proteinurie.
- Die Patienten mit einer erhöhten Proteinausscheidung weisen signifikant häufiger einen positiven Nachweis für den Rheumafaktor auf.

Es gibt somit eindeutige Hinweise dafür, dass Sulfasalazin ursächlich ist für die Entstehung einer erhöhten Proteinausscheidung in der Gruppe „Sulfasalazin Ja“. Die Fälle von Proteinurie in der Kontrollgruppe lassen sich eventuell durch die Einnahme von Zusatzmedikation oder den Einfluss der Krankheitsaktivität erklären, wobei in beiden Fällen keine eindeutigen Beweise vorliegen.

Zur endgültigen Abklärung dieser Fragestellung muss daher die Durchführung einer prospektiven Studie empfohlen werden. Nur auf diese Weise können die Einflüsse der Krankheitsaktivität und der Zusatzmedikation korrekt eingeschätzt werden.

IV. Literaturverzeichnis

1. Abelson HT, Fosburg MT, Beardsley GP, Goorin AM, Gorka C, Link M, Link D. Methotrexate- induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol.* 1983 Mar; 1(3):208-16
2. Ansell BM, Hall MA, Loftus JK et al. A multicenter pilot study of sulphasalazine in juvenile chronic arthritis. *Clin Exper Rheumatol* 1991;9:201-3
3. Antilla R. Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis. A clinical histopathological study. *Acta Paediatr Scand* 1972; 227:1-73.
4. Carter SD, Bacon PA, Hall ND. Characterization of activated lymphocytes in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981;40:293-8
5. Chen CC, Lin YT, Yang YH, Chiang BL. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Formos Med Assoc.* 2002 Feb; 101(2):110-6.
6. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005 Apr ; 18(2): CD004800.
7. David J. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:73-8
8. Dwarakanath AD, Michael J, Allan RN. Sulphasalazine induced renal failure. *Gut.* 1992 Jul; 33(7): 1006-7
9. Egsmose C., Hansen TM, Smedegaard Andersen L, Beier JM, Christensen L, Ejstrup L, Peters ND, van der Heijde DMFM. Limited effect of sulphasalazine treatment in reactive arthritis. A randomised double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56:32-36.

IV Literaturverzeichnis

10. Endresen GK, Yeraal HA. Platelet count and disease activity in juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1977; 6(4): 237-40.
11. Farr M, Scott DG, Bacon PA. Side effect profile of 200 patients with inflammatory arthritis treated with sulphasalazine. *Drugs*. 1986; 32 Suppl 1: 49-53.
12. Foster BJ, Duffy CM, Sharma AK. Systemic juvenile rheumatoid arthritis complicated by two different renal lesions. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:113-16.
13. Fox RM. Methotrexate nephrotoxicity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1979;(5):43-5.
14. Frati Munari AC, Martân Alarcão JS, Martânez-Cairo S. Thrombocytosis in juvenile rheumatoid arthritis. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1978 Nov-Dec;35(6):1109-19.
15. Gedalia A, Barash J, Press J, Buskila D. Sulphasalazine in the Treatment of Pauciarticular-onset Juvenile Chronic Arthritis. *Clin Rheumatol* 1993; 12(4): 511-14
16. Gedalia A, Mendez EA, Craver R, Vehaskari M, Espinoza LR. Renal involvement in Juvenile Rheumatoid Arthritis: Report of two cases. *Clin Rheumatol* 2001; 20:153-56.
17. Göksel AK, Sever L, Kasapcopur Ö, Caliskan S, Balci H, Arisoy N, Albuminuria and tubular markers in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:154-58.
18. Gunnarsson I, Kanerud L, Pettersson E, Lundberg I, Lindblad S, Ringertz B. Predisposing factors in sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1997 Oct;36(10):1089-94

IV Literaturverzeichnis

19. Gunnarsson I, Nordmark B, Hassan Bakri A, Gröndal G, Larsson P, Forslid J, Klareskog L, Ringertz B. Development of lupus-related side-effects in patients with early RA during sulphasalazine treatment – the role of IL-10 and HLA. *Rheumatology* 2000;39:886-893
20. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ, McCune WJ. Sulfasalazine therapy for Psoriatic Arthritis: A Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *J Rheumatol* 1995; 22: 894-8.
21. Hall CL. The natural course of gold and penicillamine nephropathy: a long term study of 54 patients. *Adv Exp Med Biol.* 1989;252:247-56
22. Hawkey CJ, Truelove SC. Inhibition of prostaglandin synthetase in human rectal mucosa. *Gut* 1983; 24:213-7
23. Helliwell PS. Should tests for proteinuria be included in the monitoring schedule of sulphasalazine? *Br J Rheumatol* 1995; 34:790-1.
24. Hertzberger-ten Cate R, Cats A. Toxicity of sulfasalazine in systemic juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1991 Jan-Feb; 9(1):85-8.
25. Hollingworth P. The use of non-steroidal anti- inflammatory drugs in paediatric rheumatic diseases. *Br J Rheumatol.* 1993 jan; 32(1): 73-7.
26. Hoza J, Havelka S, Kadlecová T, Nemcová D. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis. *Cesk Pediatr.* 1989 Oct; 44(10):601-3.
27. Huang JL, Chen LC. Sulphasalazine in the Treatment of Children with Chronic Arthritis. *Clin Rheumatol* 1998;17:359-63
28. Icardi A, Araghi P, Ciabattini M, Romano U, Lazzarini P, Bianchi G. Kidney involvement in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2003;55(2):76-85

IV Literaturverzeichnis

29. Ilowite NT. Current Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatrics* 2002;109:109-115
30. Imundo LF, Jacobs JC. Sulfasalazine Therapy for Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23:360-66
31. Joos R, Veys EM, Mielants H et al. Sulphasalazine treatment in juvenile chronic arthritis: an open study. *J Rheumatol* 1991;18:880-84
32. Kirel B, Yetgin S, Saatci U, Ozen S, Bakkaloglu A, Besbas N. Anaemia in juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol*. 1996 may; 15(3): 236-41.
33. Kordonouri O, Dracou C, Papadellis F, Touroutsika P, Muller C, Jorres A. Glomerular microproteinuria in children treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs for juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1994 Sep-Oct; 12(5): 567-71.
34. Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF- α , IL-1 α , IL-6) and T-cell –derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with Juvenile chronic Arthritis: Correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol* 1998; 17:288-92
35. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, Stein LD, Gedali A, Ilowite NT, Wallace CA, Lange M, Finck BK, Burge DJ; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular- course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan; 48(1):218-26
36. Mosteller RD. Simplified calculations of body- surface -area. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1098

IV Literaturverzeichnis

37. Mundo A, Pedone V, Lamanna G, Cervini C. Sulfasalazine: side effects and duration of therapy in patients with rheumatoid arthritis. Clin Ter. 1997 Jan-Feb; 148 (1-2):7-13.
38. Özdoğan H, Turunc M, Deringöl B, Yurdakul S, Yazici H. Sulphasalazine in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis; a preliminary open trial. J Rheumatol. 1986 Feb; 13 (1): 124-5.
39. Petrovic-Rackov L, Pejnovic N. Clinica significance of IL-18, IL-15 and TNF- α measurement in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2006;25:448-52
40. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. J Rheumatol. 2004 Feb; 31(2):390-2
41. Pharmacia GmbH, ein Unternehmen der PFIZER-Gruppe. Gebrauchsinformation Azulfidine® ,magensaftresistente Filmdröge 500mg
42. Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, Zhou Y, Young G. The Use of Sulfasalazine in Psoriatic Arthritis: A Clinic Experience. J Rheumatol 1998; 25:1957-61.
43. Ransford RAJ, Langman MJS. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. Gut 2002; 51: 536-39.
44. Rhodes JM, Bartholomew TC, Jewell DP. Inhibition of leucocyte motility by drugs used in ulcerative colitis. Gut 1981; 22: 642-7

IV Literaturverzeichnis

45. Schiff MH, Whelton A. Renal toxicity associated with disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000 Dec;30(3):196-20
46. Schmitt J. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate bei Kindern und Jugendlichen: Alternative Methoden zur Inulin-Clearance und der Einfluss der laborchemischen Untersuchungsmethoden. Dissertation. Marburg, 2004.
47. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976 Aug; 58(2): 259-63
48. Seideman P, Müller-Suur R, Ekman E. Renal effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993 Jul;20(7):1126-8. Comment in: *Rheumatol.* 1994 Jun;21(6):1168.
49. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V for the Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group. Leflunomied or methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2005; 352(16): 1655-66
50. Suschke HJ. Therapy of juvenile chronic arthritis with sulfasalazine. *Z Rheumatol.* 1987 Mar-Apr; 46 (2): 83-5
51. Suschke HJ. Treatment of juvenile spondylarthritis and reactive arthritis with sulfasalazine. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1992 Sep; 140(9): 658-60.

IV Literaturverzeichnis

52. Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, van Luik WH, van Soesbergen RM, Wulffraat NM, Oostveen JC, Kuis W, Dijkstra PF, van Ede CF, Dijkman BA. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized , double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum.* 1998 May; 41(5): 808-16

53. Van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier TJ, Franssen MJ, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, Wulffraat NM, van Luijk WH, Oostveen JC, Kuis W, Dijkman BA; Dutch Juvenile Idiopathic Arthritis Study Group. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo- controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis.* 2007 Nov; 66(11): 1518-24

54. Vreugdenhil G, Baltus CA, van Eijk HG, Swaak AJ. Anaemia of chronic disease: diagnostic significance of erythrocyte and serological parameters in iron deficient rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol.* 1990 Apr; 29(2): 105-10.

55. Walker EM, Carty JE. Sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus in a patient with erosive arthritis. *Br J Rheumatol.* 1994 Feb; 33(2): 175-6.

56. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006 Jun; 11(6): 694-703.

57. Wiland P, Swierkot J, Szechinski J. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase urinary excretion as an early indicator of kidney dysfunction in rheumatoid arthritis patients on low-dose methotrexate treatment. *Br J Rheumatol.* 1997 Jan; 36(1): 59-63

IV Literaturverzeichnis

58. Wiland P, Wiela-Hojenska A, Glowska A, Chlebicki A, Hurkacz M, Orzechowska-Juzwenko K, Szechinski J. Renal function in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and infliximab. Clin exp Rheumatol. 2004 Jul-Aug;22(4): 469-72.
59. Wiland P, Wojtala R, Goodacre J, Szechinski J. The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2004; 23:193-98.
60. Wildhagen K, Hartung K, Hammer M, Mau W, Schmidt RE, Deicher H, Zeidler H. Drug-related lupus in a patient with rheumatoid arthritis under sulfasalazine treatment. Clin Rheumatol. 1993 Jun;12(2):265-7.
61. Wu JF, Yang YH, Wang LC, Lee JH, Shen EY, Chiang BL. Comparative usefulness of c-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in juvenile rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2007 Sep-Oct; 25(5): 782-5.

V Summary

The retrospective analysis of the frequency of proteinuria under the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) with sulphasalazine is the topic of the present study. In this connection two questions were defined: 1. Does proteinuria occur significantly more often under the treatment of JIA with sulphasalazine? 2. Is there an higher activity of disease among those patients who showed a proteinuria?

These questions were brought up by the discrepancies between literature and clinical observations. In literature only little information about a possible nephrotoxicity of sulphasalazine could be found. The clinical observations of the Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (German centre of rheumatology for children and adolescents) at Garmisch-Partenkirchen, however, indicate that proteinuria often occurs under the treatment with sulphasalazine.

For the present study the data of 160 patients of the German centre of rheumatology for children and adolescents were recorded and analyzed. The patients were diagnosed only with one of the following subtypes of JIA: oligoarthritis type II, enthesitis- associated arthritis, reactive arthritis and psoriatic arthritis. Furthermore all patients were selected on the basis of the same criteria of inclusion and exclusion. Patients were divided, regarding their respective therapies, into the groups “ sulphasalazine yes“ (N=101) and “ sulphasalazine no“ (N=59). In this way a case- group and a control group were created. Within both groups the same clinical and biochemical parameters as well as information concerning joint-affection and additional medication were recorded. Furthermore the most important parameters concerning sulphasalazine therapy were recorded within the group “sulphasalazine yes“.

The evaluation of the data showed that there were no statistically significant differences between the groups concerning clinical parameters (age, height, weight, age at beginning of disease) and that therefore the groups were comparable. Only two parameters were significantly different between the groups: duration of disease and number of currently affected joints. The patients of the group “sulphasalazine no“ showed a longer duration of disease and a lesser number of currently affected joints.

The analysis of the biochemical parameters showed a significant difference between the groups for three parameters. Altogether the data from the group “sulphasalazine yes“ showed a tendency towards a slightly higher activity of disease. A significant difference could not be detected.

V Summary

The evaluation of additional medication showed a significantly higher intake of methotrexate and azathioprin among the patients of the group “sulphasalazine no“. Concerning the taking of NSAIDs no significant differences could be shown.

The analysis of the values for mg protein/m²/24h led to the following results: within the group “sulphasalazine yes“ a significantly ($p= 0,023$) higher incidence of proteinuria could be detected. 36 of 101 patients (35,6%) showed an elevated excretion of proteine (> 150mg/24h). Among the patients of the group “sulphasalazine no“ only 11 (18,6%) showed a proteinuria larger than 150mg/24h. Surprisingly, those patients had higher mean values of protein excretion than those from group “sulphasalazin yes“. Among those patients whose therapy with sulphasalazine was discontinued due to the elevated proteine excretion, 80% showed a decrease of proteinuria. The comparison of patients with and without proteinuria concerning biochemical parameters established no significant differences.

Correlation analysis established no correlations between protein values and duration of disease on the one hand and biochemical parameters on the other hand.

Overall, the examination of the results gives the impression that sulphasalazine medication is most likely responsible for the more frequent occurrence of proteinuria among the SSZ- patients of this study. Decisive for this conclusion is the significant difference between the groups “sulphasalazine yes“ and “sulphasalazine no“ and the decrease of protein excretion after discontinuing sulphasalazine therapy. In oppositon to this no connection between elevated protein excretion and high disease activity could be detected. The intake of additional medication such as methotrexate and NSAIDs may provide an explanation for the cases of proteinuria within the group “sulphasalazine no“.

From these results arises the recommendation for a prospective study in order to validate the findings of this retrospective study.

VI Anhang

i Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis

Abb.01 : Alter bei Erkrankungsbeginn Gruppe „Sulfasalazin Ja“	12
Abb.02: Verteilung Erkrankungssubtypen Gruppe „Sulfasalazin Ja“	13
Abb.03: Alter bei Erkrankungsbeginn Gruppe „Sulfasalazin Nein“	14
Abb.04: Verteilung Erkrankungssubtyp Gruppe „Sulfasalazin Nein“	14
Abb.05: Theoretische Darstellung Kreuztabelle.....	24
Abb.06: Korrelation „Hb g/dl Beginn“ - „Thrombozyten Beginn“.....	36
Abb.07: Korrelation „BSG Beg.1.h“ - „Hb g/dl Beginn“	36
Abb.08: Korrelation „BSG Beg.1.h“ - „Thrombozyten Beginn“.....	36
Abb.09: Korrelation „CRP mg/dl Beginn“ - „Thrombozyten Beginn“.....	36
Abb.10: Korrelation „CRP mg/dl Beginn“ - „Hb g/dl Beginn“	36
Abb.11: Korrelation „BSG Beg.1.h“ - „Dauer der Erkrankung / Mon.“	38
Abb.12: Korrelation „Mg Protein/24h/m ² “ - „Dauer der Erkrankung / Mon.“	38
Abb.13: Korrelation „CRP mg/dl Ende“ - „Dauer der Erkrankung / Mon.“.....	38
Abb.14: Korrelation „Hb g/dl Ende“ - „Dauer der Erkrankung / Mon.“.....	38
Tabelle 01: Klinische Parameter Gruppen „Sulfasalazin Ja“ - „Sulfasalazin Nein“	26
Tabelle 02: Verteilung Erkrankungssubtyp Gruppen „Sulfasalazin Ja“ - „Sulfasalazin Nein“	27
Tabelle 03: Klinische Parameter Gruppen „Proteinurie Ja“ - „Proteinurie Nein“	27
Tabelle 04: Biochemische Parameter Gruppen „Sulfasalazin Ja“ - „Sulfasalazin Nein“	28
Tabelle 05: Biochemische Parameter Gruppen „Proteinurie Ja“ - „Proteinurie Nein“	30
Tabelle 06: Häufigkeitsverteilung Zusatzmedikation.....	31
Tabelle 07: „Mg Protein/24h/m ² “ Gruppen „Sulfasalazin Ja“ - „Sulfasalazin Nein“	32
Tabelle 08: „Mg Protein/24h/m ² “ Gruppen „Proteinurie Ja“ -, „Proteinurie Nein“	32

VI Anhang

i Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis

Tabelle 09: „Mg Protein/24h/m ² “ Gruppe „Sulfasalazin Ja“	32
Tabelle 10: „Mg Protein/24h/m ² “ Gruppe „Sulfasalazin Nein“	32
Tabelle 11: Beobachtungszeitraum Gruppe „Sulfasalazin Ja“	33
Tabelle 12: Beobachtungszeitraum seit Erkrankungsbeginn.....	33
Tabelle 13: Kreuztabelle Sulfasalazin – Proteinurie.....	33
Tabelle 14: Korrelationsanalyse Mg Protein/24h/m ² – Biochemische Parameter	35
Tabelle 15: Korrelationsanalyse Dauer der Erkrankung – Biochemische Parameter.....	37
Tabelle 16: Aufgetretene Nebenwirkungen Literatur.....	45
Tabelle 17: Studienvergleich.....	46

VI Anhang

Die ehrenwörtliche Erklärung (Seite 69) wurde in den Pflichtexemplaren und in der elektronischen Version aus dieser Arbeit entfernt.

VI Anhang

iii Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. Günter Klaus für die fortwährende Unterstützung und die angenehme Zusammenarbeit während der Entstehung dieser Arbeit.

Ich bedanke mich auch bei Herrn Dr. Hartmut Michels und seinem Team des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie in Garmisch-Partenkirchen für die nette Betreuung und Unterstützung während meiner Zeit in Garmisch-Partenkirchen.

Ich danke Prof. Strauch vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg für die statistische Beratung.

VI Anhang

iv Verzeichnis der akademischen Lehrer:

Meine akademischen Lehrer in Marburg Damen / Herren: Adamkiewicz, Aumüller, Basler, Baum, Boudriot, Daut, Dettmeyer, Feuser, Gerdes, Görg, Grundmann, Grzeschik, Hafeneger, Hermann-Lingen, Hertl, Hilt, Jungclas, Kann, Klose, Koolman, Krieg, Kroll, Lang, Lenz, Lill, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Martin, Moll, Müller, Müller-Brüsselbach, Mutters, Oertel, Plant, Röper, Renz, Richter, Schäfer H., Schäfer, Schmidt, Schrader, Tibesku, Vogelmeier, Wagner, Waldegger, Werner, Westermann, Wulf.

VI Anhang

Die Seite 72 (Lebenslauf) enthält persönliche Daten und wurde aus diesem Grund aus der elektronischen Version dieser Arbeit und den Pflichtexemplaren entfernt.

VI Anhang

vi Datenblätter

Tabelle1

Datenblatt Fallgruppe

ID-Nr. PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	Erkrankungs subtyp	HLA B27	ANA	Rh-F	Heute	Alter bei Erkrankungs beginn	Dauer der Erkrankung / Mon.	Dauer Sulf. Therapie (Mon mind.)	Mg Sulfasalazin/ Tag	Dosis Sulfasalazin mg/kg/d bei 1.GAP	Proteinurie 0=nein,1=ja	Eiweiß-Urin mg/dl	Urin- Kreatinin mg/dl
8017	69	19/07/83	1	0	1	0	08/15/07	14	123	01/99 – 08/00 -	2000	27	0	X	X
7828	19	17/02/84	1	1	0	0	08/15/07	13	128	13	2000	37	0	X	201,83
7646	30	08/02/84	2	1	0	0	08/15/07	13	128	06/99 -	1500	27	0	X	X
8205	17	16/07/85	2	1	0	0	08/15/07	12	123	09/99 -	3000	30	0	X	X
7351	29	19/02/88	1	1	0	0	08/15/07	9	128	26	1500	41	0	X	X
9025	40	19/01/87	1	1	1	0	08/15/07	10	129	08/01-11/01, 11/01 – 08/03	2000	37	0	X	123
6744	79	22/05/85	1	0	1	0	08/15/07	11	137	11/97 -11/98 -	1500	37	0	X	X
6460	94	20/05/88	1	1	0	0	08/15/07	8	137	35	1500	41	0	X	189,52
6966	83	15/12/83	8	1	0	0	08/15/07	13	130	02/98 - 09/98	1000	16	0	X	X
7931	22	27/06/85	1	1	1	0	08/15/07	11	136	-10/01- ?	1000	25	0	X	X
7510	28	30/05/83	1	1	0	0	08/15/07	15	112	11	1500	19	0	X	X
7497	71	06/03/87	1	1	0	0	08/15/07	11	115	6	2000	40	0	X	122,07
8473	15	24/01/85	1	1	0	0	08/15/07	13	116	06/99 -	1500	20	0	X	49,05
7538	32	30/04/87	1	1	1	0	08/15/07	11	113	5	2000	34	0	X	125,07
8370	57	27/03/88	1	1	0	0	08/15/07	10	114	19	1500	41	0	X	42,4
8220	14	21/01/88	1	0	0	0	08/15/07	10	117	01/2002 – 05 - ?	1000	20	0	5,6	112
8516	50	02/09/90	1	1	1	0	08/15/07	7	121	12/97 - ?	142	4	0	X	47,1

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	Erkrankungs subtyp	HLA B27	ANA	Rh-F	Heute	Alter bei Erkrankungs beginn	Dauer der Erkrankung / Mon.	Dauer Sulf. Therapie (Mon mind.)	Mg Sulfasalazin/ Tag	Dosis Sulfasalazin mg/kg/d bei 1.GAP	Proteinurie 0=nein,1=ja	Eiweiß-Urin mg/dl	Urin- Kreatinin mg/dl
6664	105	25/08/86	2	1	0	0	08/15/07	11	122	8	1000	34	0	X	71,55
7496	92	03/01/83	5	0	1	0	08/15/07	15	117	11/98 -	1000	20	0	X	89,01
7959	88	23/12/90	1	1	0	0	08/15/07	7	117	05/00	1000	31	0	X	X
6144	101	25/01/80	1	1	0	0	08/15/07	14	165	95 – 07/96 -	2000	30	0	13,7	153
7145	62	14/03/85	1	1	0	0	08/15/07	8	176	02/98 -	1000	25	0	X	91,2
7025	63	22/07/80	2	0	0	0	08/15/07	12	184	95 – 04/98 - ?	2000	32	0	X	28,7
6654	106	14/10/82	1	1	0	0	08/15/07	11	169	01/96-08/99-	1500	28	0	X	47,47
9889	2	30/06/86	1	1	1	0	08/15/07	7	172	2003 - ?	1000	12	0	11,0	79,1
7167	59	14/06/82	1	1	0	0	08/15/07	10	185	2/93 – 12/93, 5/95 -	1000	18	0	X	79,9
7043	64	09/04/85	1	1	0	0	08/15/07	6	199	01/98 -	1000	29	0	X	128,6
6353	95	16/08/79	2	1	0	0	08/15/07	10	219	35	2000	30	0	X	194,19
6496	99	18/09/81	1	0	0	0	08/15/07	10	194	12/96 – 99, -08/01	2000	35	0	X	128,44
7656	104	29/08/82	1	0	0	0	08/15/07	9	194	95 -98?,03/99 – 09/99	2000	36	0	X	255,88
7135	58	17/04/83	2	1	0	0	08/15/07	13	138	8	2000	42	0	X	X

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	Erkrankungs subtyp	HLA B27	ANA	Rh-F	Heute	Alter bei Erkrankungs beginn	Dauer der Erkrankung / Mon.	Dauer Sulf. Therapie (Mon mind.)	Mg Sulfasalazin/ Tag	Dosis Sulfasalazin mg/kg/d bei 1.GAP	Proteinurie 0=nein,1=ja	Eiweiß-Urin mg/dl	Urin- Kreatinin mg/dl
6239	97	25/10/83	1	1	1	0	08/15/07	12	144	51	1500	31	0	X	157,9
7099	75	22/08/85	1	1	0	0	08/15/07	10	146	15	1000	27	0	X	49,64
8283	103	08/01/90	2	0	0	0	08/15/07	6	141	5	1500	29	0	X	X
6818	80	14/12/81	1	1	1	0	08/15/07	14	142	12/97 - ?	1500	27	0	X	121,9
7384	31	28/06/85	1	0	0	0	08/15/07	10	148	57	1500	32	0	X	82,41
7991	67	28/01/90	1	0	0	0	08/15/07	5	153	06/98 -	1000	28	0	X	72,06
6875	77	16/05/85	1	0	0	0	08/15/07	9	161	11/97 -07/98 -	1500	36	0	X	54,13
6725	98	12/06/85	1	0	0	0	08/15/07	10	148	13	1500	31	0	X	X
6922	76	24/05/83	1	0	0	0	08/15/07	12	149	01/97 -09/00 -	1500	30	0	X	76,52
10297	43	21/06/88	1	1	0	0	08/15/07	10	111	01/05 -	2000	34	0	10,7	X
9655	8	14/05/88	1	0	0	0	08/15/07	13	76	10/01 -	2000	38	0	X	65,6
8739	38	17/07/86	1	1	0	0	08/15/07	15	74	09/01 -	2000	42	0	X	47,12
8750	7	03/09/93	1	1	0	0	08/15/07	8	72	7	1000	38	0	X	24,19
9549	3	01/05/86	1	1	0	0	08/15/07	15 3/4	68	4	1500	22	0	X	151,9
8462	66	18/02/90	1	0	1	0	08/15/07	10	91	09/00 – 03	1000	25	0	X	X
9130	39	17/04/94	8	1	0	0	08/15/07	6	89	05/02 -	1000	33	0	X	112,43

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	Erkrankungs subtyp	HLA B27	ANA	Rh-F	Heute	Alter bei Erkrankungs beginn	Dauer der Erkrankung / Mon.	Dauer Sulf. Therapie (Mon mind.)	Mg Sulfasalazin/ Tag	Dosis Sulfasalazin mg/kg/d bei 1.GAP	Proteinurie 0=nein,1=ja	Eiweiß-Urin mg/dl	Urin- Kreatinin mg/dl
8134	74	31/08/89	8	1	1	0	08/15/07	11	85	5	1000	21	0	X	124,36
9554	44	16/03/90	1	1	1	0	08/15/07	11	78	11/03 -	1500	26	0	X	49
10498	27	16/10/93	1	1	0	0	08/15/07	10	47	02/05 – 08/06-?	1250	33	0	11,6	X
10373	26	02/12/90	2	1	1	0	08/15/07	13	45	07/05 -?	1500	31	0	11,20	112,0
10395	24	29/03/93	1	0	0	0	08/15/07	11	41	01/05 – 06/05, 08/05-?	1000	24	0	6,60	66,0
10468	25	04/09/94	1	1	1	0	08/15/07	10	36	14	1000	30	0	2,10	X
8962	48	06/02/91	8	1	1	0	08/15/07	11	67	08/02 - ?	1000	36	0	X	X
9433	11	09/07/91	2	1	0	0	08/15/07	11	62	18	1500	25	0	9,0	45
9929	5	16/01/89	4	1	1	0	08/15/07	14	56	2003 - ?	1500	30	0	8,0	168,0
10420	23	20/08/88	1	1	1	0	08/15/07	15	49	9	1500	21	0	9,60	X
9256	4	18/10/91	1	1	1	0	08/15/07	8	95	02.00, 08-12.00 ,06 -12.01, 06.02-	1000	19	0	X	56,7
8065	18	04/01/87	8	1	1	0	08/15/07	12	105	02/00 -	1500	42	0	X	X
8110	89	10/10/85	8	0	1	0	08/15/07	14	96	03/00 -	2000	27	0	X	45,34

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	Erkrankungs subtyp	HLA B27	ANA	Rh-F	Heute	Alter bei Erkrankungs beginn	Dauer der Erkrankung / Mon.	Dauer Sulf. Therapie (Mon mind.)	Mg Sulfasalazin/ Tag	Dosis Sulfasalazin mg/kg/d bei 1.GAP	Proteinurie 0=nein,1=ja	Eiweiß-Urin mg/dl	Urin- Kreatinin mg/dl
9509	1	05/07/86	1	1	1	0	08/15/07	13	99	10/2002-	1000	17	0	X	81,3
8547	53	03/04/88	8	0	1	0	08/15/07	11	102	5	1000	28	0	X	X
8488	54	17/09/86	1	1	0	0	08/15/07	12	109	Anf. 01 – 01/03 - ?	1500	28	0	X	71,0
7634	81	14/08/89	1	1	0	0	08/15/07	9	110	06/99 – 07/00 -?	1500	41	0	X	43,67
8240	16	28/11/86	1	0	0	0	08/15/07	12	106	01/00 -	1500	22	0	X	X
8983	47	18/12/84	1	1	0	0	08/15/07	13	118	43	1000	14	1	X	49,4
8026	36	02/09/83	2	0	0	1	08/15/07	11	158	7	1000	14	1	X	X
9389	42	31/01/90	4	1	1	0	08/15/07	12	68	02/03-	1500	32	1	X	40
8823	9	04/08/89	1	1	0	0	08/15/07	12	74	01/2002 – 12/02, 10/04	1500	35	1	X	130,7
7483	65	02/06/86	1	0	0	0	08/15/07	9	149	13	3000	84	1	X	75,82
9000	37	15/10/93	4	1	0	0	08/15/07	8	71	09/02 -	1000	35	1	X	43,44
8908	49	09/08/86	1	1	0	0	08/15/07	13	98	10/01 -	2000	32	1	X	131,76
8118	72	23/02/86	1	0	0	0	08/15/07	12	115	13	1500	32	1	X	X
9479	10	15/10/90	8	1	0	0	08/15/07	13	47	9	1500	40	1	30	43,5
7209	61	12/12/80	1	1	0	0	08/15/07	11	191	97 – 09/98	2000	34	1	X	111,2
8362	56	01/06/88	1	1	1	0	08/15/07	10	112	20	1000	21	1	X	79,1

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	Erkrankungs subtyp	HLA B27	ANA	Rh-F	Heute	Alter bei Erkrankungs beginn	Dauer der Erkrankung / Mon.	Dauer Sulf. Therapie (Mon mind.)	Mg Sulfasalazin/ Tag	Dosis Sulfasalazin mg/kg/d bei 1.GAP	Proteinurie 0=nein,1=ja	Eiweiß-Urin mg/dl	Urin- Kreatinin mg/dl
8774	13	13/04/88	1	1	0	0	08/15/07	5 1/2	169	98,01/2002 - ?	2000	44	1	X	138,02
9288	96	18/04/90	1	1	0	0	08/15/07	12	65	5	1500	35	1	X	X
7086	86	26/05/84	1	1	0	0	08/15/07	9	173	05/98 – 07/00-	1500	32	1	X	129,44
6982	84	19/12/84	5	1	1	0	08/15/07	12	130	15	2000	40	1	X	144,46
7843	33	26/10/86	8	1	0	0	08/15/07	13	95	10	1000	23	1	X	X
6701	107	26/04/89	1	1	0	0	08/15/07	8	126	20	1000	45	1	X	X
6205	102	04/09/83	1	1	0	0	08/15/07	13	133	06/96 -99,06/00-04/ 01	1500	37	1	X	83,83
7112	60	09/11/82	1	1	0	0	08/15/07	14	131	07/97 -	2000	46	1	X	X
8890	21	19/06/87	1	0	0	0	08/15/07	13	87	18	2000	31	1	X	123,17
7068	85	12/07/85	1	1	0	0	08/15/07	12	123	32	1500	41	1	X	142,18
8153	35	11/02/89	1	1	1	0	08/15/07	11	91	4	1000	32	1	X	X
8925	52	17/04/90	1	0	0	0	08/15/07	10	89	49	1500	31	1	38,0	130,0
9139	6	05/11/86	1	1	0	0	08/15/07	13	95	07/2002 - ?	2000	31	1	X	98,4
8158	73	18/02/86	5	0	1	0	08/15/07	14	91	14	1500	34	1	X	71,49

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	Erkrankungs subtyp	HLA B27	ANA	Rh-F	Heute	Alter bei Erkrankungs beginn	Dauer der Erkrankung / Mon.	Dauer Sulf. Therapie (Mon mind.)	Mg Sulfasalazin/ Tag	Dosis Sulfasalazin mg/kg/d bei 1.GAP	Proteinurie 0=nein,1=ja	Eiweiß-Urin mg/dl	Urin- Kreatinin mg/dl
6908	82	09/09/85	8	0	1	0	08/15/07	12	121	4	1500	46	1	X	X
6868	78	26/01/91	2	0	0	1	08/15/07	5	141	7	750	37	1	X	30,5
6575	100	08/03/85	8	1	0	0	08/15/07	11	139	9	1500	33	1	X	X
7986	70	01/05/86	5	1	0	1	08/15/07	7	174	71	1500	20	1	27,0	116,3
7752	93	20/11/86	1	1	0	0	08/15/07	11	119	2	1000	30	1	X	X
6968	91	22/06/82	1	1	0	0	08/15/07	14	136	6	2000	31	1	X	96,64
8684	34	19/08/85	4	1	1	0	08/15/07	15	85	19	1500	35	1	X	75,86
8072	12	13/07/86	1	1	1	0	08/15/07	10	135	01/99 - ?	1500	25	1	X	194,36
9104	41	23/04/87	5	0	1	0	08/15/07	14	77	1	1000	17	1	X	X
9252	46	17/09/89	1	1	1	0	08/15/07	11	84	8	1000	21	1	X	56
8754	20	10/03/86	1	1	0	0	08/15/07	15	78	4	2000	35	1	X	98,84

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	mg Protein/ g Kreatinin	Urin-Stix Eiweiß -/+/ +/+++	Mg Protein im 24h Urin	Mg Protein/ m²/24h	Dosis mg/kg bei SU	Formel KÖ bei SU	KÖ (m²) bei SU- Entnahme	Datum SU- Entnahme	Menge SU ml	Serum- Kreatinin mg/dl	Krea- Clearance	CRP mg/dl Beginn	CRP mg/dl Ende	Hb g/dl Beginn
8017		-	134,0	68,3	26,6	1,96	75,3kg, 184	07/00	420	0,8	115		0,3	0
7828	0		168,0	104,3	36,8	1,61	1,61	01/00	700	0,8	107,5	1,34	1,33	14,1
7646		-/?	165	98,2	26,9	1,68	55,7kg, 182,5	05/00	1100	0,66	138,257576	1,66	4,62	15
8205		+	165,0	73,4	29,8	2,25	100kg, 180,5cm	08/00	1100	0,81	111,419753	0,3	0,3	14,7
7351		-/?	64	48,5	36,9	1,32	40,7, 154	06/99	400	0,63	122,222222	0,64	0,3	13,37
9025	0	-	212,8	133,0	37,5	1,60	1,6	08/03	1330	0,71	121,126761	5,08	2,13	0
6744		-	150,0	111,1	35,5	1,35		05/98	500	0,54	143,518519	0,75	0,30	13,3
6460	0		122,0	86,0	30,1	1,42	49,8kg, 145,5	11/98	450	0,66	110,227273	4,64	0,25	13,6
6966		(+)	50,0	28,7	16,2	1,74		03/98	750	0,78	112,820513	0,3	0,30	15,2
7931		-	144,0	108,3		1,33		02/00	1200	0,63	0	0,30	0,30	14,0
7510		-/?	208	104,1	19,5	2,00	77kg, 186,5	04/99	1600	0,83	112,349398	1,86	0,3	15
7497	0	(+)	182,0	121,0	40,0	1,50	50kg, 163	04/99	700	0,42	194,047619		0,3	12,7
8473	0	-	128,0	67,7	20,5	1,89	73,2kg 176	06/01	3200	0,91	96,7032967	0,2	0,3	14,4
7538	0	+	176	110,6	34,4	1,59	58,1kg, 157cm	04/99	800	0,61	128,688525	11,82	0,3	0
8370	0	-	90,0	72,6		1,24		07/01	1125	0,58	0	0,69	0,3	12,5
8220	50	-	92,40	48,3	13,5	1,91	73,9kg 178	12/05	1650	0,80	111,25	0,3	0,01	13,8
8516	0	-	72,0	59,5	4,0	1,21	1,21	09/01	1200	0,49	150	3	0,3	9

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	mg Protein/ g Kreatinin	Urin-Stix Eiweiß -/+/ +/+++	Mg Protein im 24h Urin	Mg Protein/ m²/24h	Dosis mg/kg bei SU	Formel KÖ bei SU	KÖ (m²) bei SU- Entnahme	Datum SU- Entnahme	Menge SU ml	Serum- Kreatinin mg/dl	Krea- Clearance	CRP mg/dl Beginn	CRP mg/dl Ende	Hb g/dl Beginn
6664	0	-/?	63,0	54,5	30,4	1,16		03/98	600	0,45	162,222222	3,18	0,3	12,6
7496	0	++	110,0	74,9	20,3	1,47	49,3kg, 157,6	05/99	1100	0,77	102,337662	0,3	0,3	14,7
7959		-	156,0	139,3	31,3	1,12	1,12	05/00	600	0,61	115,57377	0,3	0,3	13,7
6144	89,54248366	(+)	96,3	53,5	30,2	1,80		06/96	700	0,66	133,333333	1,93	0,79	12,5
7145	0	-	78,0	58,9	25,3	1,32		05/98	650	0,44	181,818182	0,3	0,3	14,5
7025	0	-	62,0	35,4		1,75		04/98	650	0,55	0	0	0,32	0
6654	0	-/?	60,0	35,8	24,6	1,68		07/99	2000	0,87	95,3448276	0	0,3	11,3
9889	139,0644753	-	220,0	111,4	12,4	1,97	X	07/04	2000,0	0,94	92,287234	0,11		15,0
7167	0	-	156,0	92,9	17,9	1,68		07/98	1300	0,59	154,237288	0,66	1,3	0
7043	0	-	144,0	102,7	22,9	1,40	43,7kg, 162cm	04/99	800	0,57	142,105263	0,3	0,3	13,2
6353	0	-	172,0	92,6	29,5	1,86		05/97	600	0,41	223,780488	9,58	0,3	13,8
6496	0	-/?	141,0	80,9	32,6	1,74		08/01	940	0,84	105,952381	0,47	0,3	14,1
7656	0	X	132,0	83,5	36,4	1,58	54,9kg, 163,8	09/99	400	0,95	86,2105263	0	0,44	13,6
7135		+	147,0	100,5	41,8	1,46		06/98	2100	0,53	151,886792	0,3	0,3	11,8

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	mg Protein/ g Kreatinin	Urin-Stix Eiweiß -/+/ +/+++	Mg Protein im 24h Urin	Mg Protein/ m²/24h	Dosis mg/kg bei SU	Formel KÖ bei SU	KÖ (m²) bei SU- Entnahme	Datum SU- Entnahme	Menge SU ml	Serum- Kreatinin mg/dl	Krea- Clearance	CRP mg/dl Beginn	CRP mg/dl Ende	Hb g/dl Beginn
6239	0	?	55,0	37,0	31,2	1,48		08/96	550	0,55	150	0,47	0,3	12,8
7099	0	-	91,0	68,6	26,5	1,33		04/98	1300	0,5	168	0	0,3	13,7
8283		Leu 10,?	75,0	50,3	29,0	1,49	1,49	05/01	500	0,49	158,163265	17,2	0,35	8,2
6818	0	(+)	94,0	57,4	26,9	1,64		01/98	1275	0,71	122,183099	1,03	0,50	15,1
7384	0	-/?	255	149,8	26,0	1,70	57,8kg, 180,5cm	07/00	1500	0,59	152,966102	0,3	0,5	13,6
7991	0	-	126,0	103,6	27,8	1,22	36kg, 148	08/00	900	0,58	127,586207	0	0,3	8,3
6875	0	(+)	162,0	108,8	31,6	1,49		05/98	1350	0,71	118,661972	0	0,3	15,3
6725		-/?	21,0	14,3	30,7	1,47		07/97	600	0,57	139,473684	0,3	0,3	14,5
6922	0	-	121,0	80,0	29,1	1,51		08/98	1100	0,58	138,017241	0	0	0
10297		?	96,3	56,4	33,9	1,71	59kg, 178	05/05	900	0,93	95,6989247	1,34	0,93	14,4
9655	0	-	144	83,0	33,0	1,74	60,06kg, 179cm	08/03	1200	0,77	116,233766	0	0,01	11,8
8739	0	-	65,0	44,0	42,1	1,48	47,5kg, 165,5	04/02	810	0,54	153,240741	4,58	0	10,2
8750	0	+	130,0	131,1	37,6	0,99		?	1300,0	0,48	138,541667	3,1	2,56	10,6
9549	0	-	192,0	103,5	22,5	1,86	1,86	02/04	1200,0	0,88	105,681818	1,8	2,72	15,0
8462		-	192,0	135,8	20,8	1,41	48kg, 150	05/02	1750	0,53	141,509434	0	0,05	13,7
9130	0	-	126,0	116,6	32,8	1,08	30,5kg, 137,8	07/02	700	0,43	160,232558	1,9	0,99	7,4

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	mg Protein/ g Kreatinin	Urin-Stix Eiweiß -/+/ +/+++	Mg Protein im 24h Urin	Mg Protein/ m²/24h	Dosis mg/kg bei SU	Formel KÖ bei SU	KÖ (m²) bei SU- Entnahme	Datum SU- Entnahme	Menge SU ml	Serum- Kreatinin mg/dl	Krea- Clearance	CRP mg/dl Beginn	CRP mg/dl Ende	Hb g/dl Beginn
8134	0	?	200,0	142,6	20,6	1,40	48,5kg, 146	12/00	1000	0,39	187,179487	9,68	7,15	10,6
9554	0	-	138,0	82,1	26,1	1,68	57,4kg, 177	12/03	2300	0,64	138,28125	0,01	0,6	14
10498		-	153,7	109,2	28,4	1,41		07/06	1325	0,5	162	0,73	1,03	11,4
10373	100	-	124,32	84,4	31,1	1,47	48,2kg 162	07/05	1110	0,76	106,578947	0,03	0,01	15,8
10395	100	-	105,6	80,0	24,3	1,32	1,32	06/05	1600	0,7	109,285714	0	0,04	12,5
10468		-	29,4	25,7	30,0	1,15		10/05	1400	0,51	139,215686	6,94	0,19	11,2
8962		?	65,0	62,7	35,7	1,04	28kg, 138	09/02	1080	0,51	135,294118	0,45	0,61	11,6
9433	200	-	207,0	123,2		1,68	1,7	02/04	2300	0,33	0	2,13	3,25	13,2
9929	47,61904762	-	72,0	46,6	29,0	1,54	51,7kg, 166cm	06/04	900,0	0,81	102,469136	0,8	0,8	14,1
10420		-	57,6	31,2	20,5	1,85	73kg, 168,5	Ende 07/05	600	1,08	78,0092593	0,13	0,98	14,2
9256	0	-	200,0	130,5	18,5	1,53	54kg, 156,5cm	04/03	2000,0	0,53	147,641509	0,79	1,21	12,8
8065		-	221,0	138,0	27,9	1,60		07/02	1700	0,7	122,857143	3,52	0	12
8110	0	?	214,0	117,1	27,4	1,83	72,9kg, 165	08/00	1650	0,55	150	0,9	0,3	12,1

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	mg Protein/ g Kreatinin	Urin-Stix Eiweiß -/+/ +/+++	Mg Protein im 24h Urin	Mg Protein/ m²/24h	Dosis mg/kg bei SU	Formel KÖ bei SU	KÖ (m²) bei SU- Entnahme	Datum SU- Entnahme	Menge SU ml	Serum- Kreatinin mg/dl	Krea- Clearance	CRP mg/dl Beginn	CRP mg/dl Ende	Hb g/dl Beginn
9509	0	-	243,0	141,3		1,72	1,72	06/03	1350,0	0,64	0	0,74	0,93	13,6
8547		-	184,0	146,6	27,5	1,25	36,3kg, 156,2	09/00	1150	0,54	144,62963	0,3	0,3	13,3
8488	0	+	198,0	119,3	25,9	1,66	1,66	02/02	1240	0,49	172,44898	0,28	0,04	12,6
7634	0	-	153,0	123,4	41,4	1,24	1,24	09/99	1700	0,59	130,084746	0	0,30	12,2
8240		-	270,0	147,5	22,3	1,83	1,83	01/01	1000	0,63	142,063492	0	0,3	10,9
8983	0	-	494,0	264,2		1,87	1,87	08/03	2600	0,77	0	0,3	1,06	16
8026		?	407,0	208,7	13,7	1,95	72,8kg, 188	08/00	3700	0,8	117,5	0,3	0,3	14,6
9389	0	?	450,0	310,4	31,9	1,45		07/03	2500	0,55	146,363636	3,06	0,01	10
8823	0		420,0	300,0	35,4	1,40	1,4	06/02	1000	0,54	153,703704	0	0,56	12,4
7483	0	-	361,0	286,5		1,26		02/99	950	0,49	0	0	0,3	0
9000	0	?	192,0	182,4	35,3	1,05	28,3kg, 141	10/02	1600	0,45	156,666667	20,29	0,05	9,9
8908	0	-	310,0	182,2	32,3	1,70	62kg, 168	06/02	1000	0,84	100	0	0	0
8118		-	399,0	275,1	32,1	1,45		08/00	1370	0,58	139,827586	0	0,3	0
9479	689,6551724	-	534,0	393,3	35,7	1,36	42, 153cm	08/04	1780	0,58	136,206897	3,84	2,38	10,0
7209	0	?	299,0	175,9		1,70		09/98	2300	0,72	0	3,5	0,77	0
8362	0	-	225,0	150,0	20,6	1,50	1,5	01/01	1500	0,45	183,333333	1,1	0,3	13,7

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	mg Protein/ g Kreatinin	Urin-Stix Eiweiß -/+/ +/+++	Mg Protein im 24h Urin	Mg Protein/ m²/24h	Dosis mg/kg bei SU	Formel KÖ bei SU	KÖ (m²) bei SU- Entnahme	Datum SU- Entnahme	Menge SU ml	Serum- Kreatinin mg/dl	Krea- Clearance	CRP mg/dl Beginn	CRP mg/dl Ende	Hb g/dl Beginn
8774	0	+	267,0	186,6	44,3	1,43	45,1kg 163,5	05/02	1270	0,56	145,982143	2,27	1,16	10,5
9288		(+)	238,0	170,0	33,7	1,40	1,40	06/03	1700	0,56	141,071429	0,01	0,02	13,6
7086	0	-	246,0	152,3	27,4	1,62	54,8kg, 171,5	10/99	1450	0,86	99,7093023	0,30	0,30	13,9
6982	0	?	259,0	171,8	38,8	1,51		08/98	720	0,5	158,5	1,35	0,51	12,9
7843		-	300	191,1	19,2	1,57	1,57	11/00	1500	0,32	264,0625	11,22	0,74	10,2
6701		-/?	214,0	236,5	44,4	0,90		01/98	700	0,38	172,368421	2,02	1,97	10,8
6205	0	?	280,0	160,0		1,75	1,75	06/00	2000	0,63	0	6,06	0,3	12,9
7112		+	217,5	152,6	46,1	1,42		06/98	700	0,61	138,032787	1,08	0,3	13,1
8890	0	+	350,0	192,3	31,1	1,82	1,82	07/02	1400	0,82	112,804878	0	0	13,3
7068	0	-	221,0	154,4	33,0	1,43	45,5kg, 162	04/99	820	0,71	114,084507	0,48	0,30	12
8153		+	191,0	173,0	32,4	1,10	30,9kg, 142	10/00	490	0,45	157,777778	0,3	1,81	11,5
8925	292,3076923	-	266,0	171,3	27,8	1,55	53,9kg, 161	04/04	700	0,61	131,967213	0	0,31	12,8
9139	0	-	270,0	151,6	30,8	1,78	X	11/02	1500,0	0,67	131,343284	0	0,1	15,4
8158	0	(+)	380,0	226,6	25,6	1,68		12/01	2000	0,65	133,076923	1,44	0,3	11,6

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	mg Protein/ g Kreatinin	Urin-Stix Eiweiß -/+/ +/+++	Mg Protein im 24h Urin	Mg Protein/ m²/24h	Dosis mg/kg bei SU	Formel KÖ bei SU	KÖ (m²) bei SU- Entnahme	Datum SU- Entnahme	Menge SU ml	Serum- Kreatinin mg/dl	Krea- Clearance	CRP mg/dl Beginn	CRP mg/dl Ende	Hb g/dl Beginn
6908		-	248,0	192,6	37,7	1,29		06/98	800	0,49	153,061224	1,44	0,30	12,1
6868	0	+	160,0	183,0	34,9	0,87		05/98	940	0,42	152,380952	4,52	0,73	10,8
6575		?	333,0	231,7	33,2	1,44		05/97	800	0,59	139,40678	0,9	0,3	12,5
7986	232,1582115	-	405,0	190,6	16,9	2,12		07/04	1500	0,77	118,831169	0	0,8	8,2
7752		?	294,0	251,3	30,0	1,17	1,17	09/99	1400	0,55	135,454545	6,82	0,3	11,6
6968	0	-	861,0	475,1	29,9	1,81		07/98	2100			0,69	0,5	12,2
8684	0	-	224,0	152,4	32,8	1,47	1,47	07/01	1600	0,64	133,59375	15,5	0,3	12,4
8072	0	-	334,0	194,8	25,1	1,71	59,8,177	06/00	1150	0,69	128,26087	0,3	0,3	15,1
9104		-	255,0	153,3	17,3	1,66	57,9kg, 172	09/02	1500	0,92	93,4782609	0,49	0,3	16,3
9252	0	-	324,0	223,0	21,1	1,45	47,5kg, 160	04/03	1200	0,54	148,148148	6,75	0,3	11,7
8754	0	-	352,0	214,7	35,5	1,64	56,4kg 171,5	04/02	1100	0,75	114,333333	1,3	2,66	14,4

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	Hb g/dl Ende	BSG mm/h Beginn	BSG Beg. 1.h	BSG mm/h Ende	Thrombocy- ten Beg.	Thrombocy- ten Ende	Eisen Fe mcg/dl	Eisen Fe mcg/dl	Anzahl beteiligter Gelenke	Anzahl jemals beteiligter Gelenke	Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität
8017	16,6	16/	16	1/2	0	261		157	4(KG bds,EbG li,HaG re)	4	1
7828	13,7	23/52	23	5/15	378	288		107	3 (SG bds,HG li)	3	3
7646	13,8	40/64	40	93/102	415	462	88	37	>5 (HG re li Hallux,PIPIII re, KG bds, Metatar.re, SG bds, EbG re, DIP I)	6	5
8205	15,0	7/16	7	2/14	272	298	167		> 5 (KG bds,Finger,W S,ISG,)	6	6
7351	12,5	34/64	34	12/33	259	243	89,6	90	2(KG re, DIP III re)	2	1
9025	13,4	30/64	30	20/52	0	302		59	2(HG li,SG re)	2	2
6744	14,2	41/72	41	3/11	349	250	50	98	4(U/OSG re,KG li,MTP I)	4	0
6460	13,4	80/96	80	8/18	632	365	84		4(O/USG re,MT re,Sg li,HG re)	4	0
6966	15,5	1/8	1	1/4	340	307	86		>5(KG,SG bds,MCP III/ V, PiPII-IV re,III/IV li)	6	5
7931	14,8	4/12	4	2/8	323	299	69	143	5(USG/OSG bds, HG re,)	5	3
7510	15,3	35/68	35	12/20	210	189	140	105	3(KG re,SG li, Metatarsus)	3	0
7497	12,3	18/43	18	15/34	391	354	39	115	3(ISG bds,KG li)	3	3
8473	15,9	2/3	2	1/3	192	302		142	2(ISG bds)	2	2
7538	13,3	98/135	98	31/62	0	378			>5 (KG/SG bds,HG re,MCP V,PIP V)	6	4
8370	13,2	45/90	45	18/49	433	424	22,4	57	4(KG bds,HG bds)	4	1
8220	11,0	35/54	35	1/11	325	268	84		2 (KG re/li)	2	2
8516	13,1	18/	18	7/17	469	318	5,6	55	5(PIP/CP III reFinger,KG bds,SG re)	5	1

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	Hb g/dl Ende	BSG mm/h Beginn	BSG Beg. 1.h	BSG mm/h Ende	Thrombocy- ten Beg.	Thrombocy- ten Ende	Eisen Fe mcg/dl	Eisen Fe mcg/dl	Anzahl beteiligter Gelenke	Anzahl jemals beteiligter Gelenke	Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität
6664	13,9	43/82	43	5/19	328	327	64	121	>5(MCP/PiPII re, PiPVli,MCPI bds,OSG bds, HG bds,MTPI-V)	6	5
7496	14,6	10/28	10	14/40	260	325	75		2(KG bds)	2	1
7959	13,1	20/41	20	22/50	351	317	82		4(KG bds,u/ OSG re)	4	3
6144	14,7	9/27	9	1/7	346	321	5,7	209	5(KG re,HG,MCP II re,PIP V li,ISG)	5	2
7145	14,9	4/16	4	2/8	281	274	37		3(KG li,OSG re,MT re)	3	1
7025	9,5	14/35	14	20/48	0				>5 (KG bds,HaG bds,HG re,EbG re,ISG LWS)	6	5
6654	13,5	16/34	16	5/12	418	302		123	4(PiPII liF, MTP III li,DiPI,KG li)	4	0
9889	X	4/35	4	X	260				2 (KG re/li)	2	2
7167	15,8	15/40	15	26/57	0	143		87	>5(KG li,HG bds,HWS,Eb g re,ISG)	6	0
7043	12,1	7/20	7	3/12	266	211	161	48	1(KG re)	1	1
6353	15,7	74/108	74	8/26	331	293	25	92	>5(Z IV bds, Sg re, HG li, KG bds, Hand re, SuG,Ebg,ISG)	6	5
6496	16,2	8/24	8	16/32	296	307	69		>5(HaG re,KG li,MCP II/III bds, PiP II-IV re)	6	2
7656	10,4	9/20	9	38/72	242	345		86	>5(O/ USG,KG bds, ISG,Dig V,MTPII/III)	6	0
7135	13,3	13/35	13	18/37	331	392	66		>5(MT,DigII- Iv re,PiP II re,HG bds,KG,SG,I SG)	6	5

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	Hb g/dl Ende	BSG mm/h Beginn	BSG Beg. 1.h	BSG mm/h Ende	Thrombocy ten Beg.	Thrombocy ten Ende	Eisen Fe mcg/dl	Eisen Fe mcg/dl	Anzahl beteiligter Gelenke	Anzahl jemals beteiligter Gelenke	Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität
6239	16	11/33	11	1/3	359	289	65	122	4(U/OSG bds)	4	0
7099	12,8	30/61	30	22/64	279	265		62	4(SG re,DiP I re,MTP IV bds,)	4	4
8283	11,8		0	6/25	669	489	10	18	>5(SG bds, MTP II/III re,II-IV li, PiP II-IV li,DiP II-V li,KG bds,KiG, MTP I-V li)	6	6
6818	14,2	14/39	14	6/19	330	263	58	52	5(HG bds,ISG bds,SGre)	5	2
7384	14,8	1/2	1	5/16	377	359	127	153	3(HG bds,ISG,)	3	2
7991	13,1	9/18	9	5/12	307	322			5(HG bds,SG, DigIII re)	5	0
6875	14	5/22	5	3/19	291	216	116		>5(ISG bds,SuG re,HWS,MTP II/III/V,SGli)	6	1
6725	12,8	9/24	9	8/20	237	234	140	170	6(KG bds,OSG bds, EbG bds)	6	4
6922	13,8	Opb	0	12/34	0	281	33,6		2(KG bds)	2	0
10297	13,5	20/	20	16/47	323	315			3(KG re,ISG bds,)	3	1
9655	13,4	8/23	8	12/20	170	186		131	4(KG bds,HG li, SG re)	4	1
8739	11,7	107/	107	10/X	316	226	48	73	>5 (EbG li, HG li, KG bds,DigV bds, Metatar., LWS)	6	2
8750	11,6	86/120	86	42/81	687	604	28	60	1 (SG li)	1	1
9549	14,4	63/90	63	52/77	435	338	126	119	1	1	1
8462	13,7	5/10	5	4/10	366	295		74	2(KG bds,)	2	0
9130	12,6	44/80	44	15/44	436	404	8,6	67	>5 (Finger,Füße, Zehen,HG,Ki G)	6	6

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	Hb g/dl Ende	BSG mm/h Beginn	BSG Beg. 1.h	BSG mm/h Ende	Thrombocy ten Beg.	Thrombocy ten Ende	Eisen Fe mcg/dl	Eisen Fe mcg/dl	Anzahl beteiligter Gelenke	Anzahl jemals beteiligter Gelenke	Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität
8134	10,7	101/128	101	80/108	452	398	34	43	>5(SG bds,EbG re, PiP II 2F, SCG bds, MCP III re, MTP I bds, ISG bds)	6	3
9554	14,1	8/22	8	23/56	239	245	71		3(IGS bds, Metatar. Vli.)	3	2
10498	12,3	16/43	16	17/43	487	231			>5 (DigI/II li Fuß, Metatars .II, SG, KG re, ISG)	6	2
10373	15,7	2/11	2	1/4	233	262			>5 (ISG, KG, MC Pbds, PIPs, MTPV, Hallux)	6	6
10395	13,2	6/13	6	3/13	403	330	108		1(KG re)	1	1
10468	12	62/95	62	10/27	250	240			5(DigII reFuß, li Fuß, OSGli, KG re)	5	1
8962	13,3	62/91	62	5/18	327	244	70		5(KG re, HaG re, HWS, SG li, MTP I)	5	5
9433	11,6	40/73	40	40/73	410	421	57	27	6 (HG re/ li, ISGbds, SG, KG reli)	6	6
9929	15,8	1/5	1	2/6	328	321			3 (Becken, KG, Finger)	3	0
10420	14,4	14/35	14	8/27	277	261			>5(OSG bds, KG bds, HWS, ISG, HG re)	6	4
9256	13,0	4/35	4	35/75	306	276	73		2 (SG re, Vorfuß)	2	1
8065	13,8	40/	40	2/6	386	227	108	133	> 5 (SG bds, KGli, HG li, DigIII li Fuß, DigII re Fuß)	6	4
8110	12,5	8/20	8	X	318	342			>5(KG bds, HG bds, SuG, SG li)	6	0

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	Hb g/dl Ende	BSG mm/h Beginn	BSG Beg. 1.h	BSG mm/h Ende	Thrombocy ten Beg.	Thrombocy ten Ende	Eisen Fe mcg/dl	Eisen Fe mcg/dl	Anzahl beteiligter Gelenke	Anzahl jemals beteiligter Gelenke	Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität
9509	13,2	5/17	5	8/22	226	263	64	55	6 (HWS, HG re/li, Daumen,Zeh, KG)	6	3
8547	12,8	7/21	7	1/7	271	327	56	101	4(KG li,U/ OSG li,KiG)	4	3
8488	14,1	12/31	12	7/19	252	305	67	61	5(SG re,KG re,MCP I,HG bds)	5	1
7634	13,4	5/	5	13/40	300	328		108	3(EbG re,MCP II re,MTP V re)	3	0
8240	13,8	24/40	24	4/10	332	321		100	6 (KG bds, SG bds, DIP/ PIP Hallux bds)	6	4
8983	14,7	10/24	10	16/28	237	266	123		>5(SG bds, WS, KG bds, MCP re,HG)	6	3
8026	15,7	10/22	10	5/16	269	273	144	192	>5 (HG bds, KG bds, KiG, Dig, WS)	6	6
9389	13,6	28/45	28	2/6	330	245	50,7	185	8(SG bds, KG, KiG,HG bds)	8	0
8823	12,6	18/38	18	30/60	151	163	97		7(Halux li, KGbds,HGbds,Schu li,BWS)	7	1
7483	13,7	12/20	12	20/41	0	426		56	3(KG li,HaG bds)	3	1
9000	11	135/140	135	16/38	467	335	16	100	>5 (EbG re, KG re, SG li, Hand,Dig.)	6	0
8908	12,8	15/17	15	1/5	0	148		74	5(HG bds,ISG bds,KG re)	5	2
8118	15,1	3/7	3	2/6	Opb	158		171	>5(HG li,ISG re,KG,EbG,D ig III/IV)	6	0
9479	10,4	80/115	80	35/60	533	383	20		5 (MTP I/V, OSG, KG re, TNG,	5	3
7209	14,1	23/47	23	15/38	0	359		77	5(KG bds,KiG re, HG bds)	5	2
8362	13,9	21/36	21	14/32	351	452			>5 (Dig IV li,MTP I/ IV,HaG li,HG li,KG bds)	6	3

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	Hb g/dl Ende	BSG mm/h Beginn	BSG Beg. 1.h	BSG mm/h Ende	Thrombocy ten Beg.	Thrombocy ten Ende	Eisen Fe mcg/dl	Eisen Fe mcg/dl	Anzahl beteiligter Gelenke	Anzahl jemals beteiligter Gelenke	Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität
8774	10,7	38/74	38	53/82	347	414	45		4 (KG li, HG re, 4. Finger, SG re)	4	2
9288	12,3	3/10	3	2/7	448	130	96		1(KG li)	1	1
7086	15,3	10/32	10	2/5	284	224	95	111	5(KG li, SG li, HaG re, HG li, PiPV li)	5	0
6982	14,4	29/62	29	25/40	558	474	61	175	>5(EbG re, HG bds, SG bds, MTP I, MTP/PiP II/ V li)	6	3
7843	14,5	98/128	98	2/5	723	340	27	100	6(KG bds, SG bds, reHand, DigVreFuß)	6	0
6701	12	63/94	63	35/62	469	460	36	52	3(KG bds, SG re)	3	1
6205	14,5	68/89	68	1/6	464	264	32	102	>5(SuG re, EbG re, KGbds, PiP/ DiPiVre, MT re, Sg li)	6	0
7112	13,2	29/48	29	5/20	176	194	85		>5(KG bds, SuG bds, HaG bds, EbG re)	6	3
8890	13,1	1/5	1	8/24	216	236		51	4 (ISG bds, KG bds)	4	2
7068	14,2	25/60	25	5/14	317	256	55	97	>5(O/USG re, KG reMCP/PiP II re, MCP I re, MTP III, MTP I li)	6	0
8153	10,6	86/107	86	53/106	505	357	32	30	4(KG li, HG, Rippen, DigIV liFuß, Hallux)	4	3
8925	12,4	5/16	5	5/20	329	284	128		1 KG li)	1	0
9139	15,3	4/16	4	4/7	270	288	76		9 (HG re, BWS, Hallux prox))	9	2
8158	14,3	78/115	78	3/9	413	186	24	117	>5 (KG re, SG bds, PiP II-IV li Fuß, PiPV li F)	6	0

Tabelle1

ID-Nr. PATDOK GAP	Hb g/dl Ende	BSG mm/h Beginn	BSG Beg. 1.h	BSG mm/h Ende	Thrombocy ten Beg.	Thrombocy ten Ende	Eisen Fe mcg/dl	Eisen Fe mcg/dl	Anzahl beteiligter Gelenke	Anzahl jemals beteiligter Gelenke	Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität
6908	12,9	68/113	68	35/65	420	330	24	27	5(EbG li,U/ OSG re, MT re,DigII re)	5	3
6868	11,4	58/104	58	15/36	411	272	22	57	>5 (KG,HG,SG, HaG,HWS,Di g.,Zehen)	6	6
6575	11,5	40/75	40	15/40	344	313	64	36	>5(PiPIII li, HaG bds, Dig I Fuß,MCP III re,II li,MTP I bds,V re,II/IV li,PiP II/IV)	6	6
7986	13,8		0	7/26	322	284			>5(KG bds,SG bds,MCP II,HaG bds,PiP II-IV)	6	0
7752	12,8	65/94	65	32/58	369	402	17	160	4(KG li, ISG,HGli , SG li)	4	3
6968	11,9	8/25	8	7/15	378	322	45	69	4(HG bds,ISG bds)	4	2
8684	14,8	115/	115	10/28	0	389	6	122	6(Sg li,KG re, MTP II/III li, EbGre, reHand)	6	2
8072	15,1	1/5	1	5/15	180	199	138		5 (KG bds,EbG bds.,LWS)	5	2
9104	16,8	10/28	10	4/9	218	195	161		>5(KG bds, WS,PiPII-IV bds)	6	0
9252	13,8	50/72	50	21/45	405	307		136	3(KG bds, MCP I re)	3	3
8754	13,1	19/	19	46/73	269	242	34	58	4 (ISG bds, SG li, DigIII MTP li)	4	2

Tabelle1

Datenblatt Kontrollgruppe

ID PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	Erkrankungs subtyp	HLA B27	ANA	Rh-F	Heute	Alter bei Erkrankun gsbeginn	Dauer der Erkrankung / Mon.	Proteinurie 0=nein/ 1=ja	Eiweiß Urin mg/dl	Urin- Kreatin in mg/ dl	mg Protein/g Kreatinin	Mg Protein im 24h Urin	Mg Protein/ 24h/m²	Urin-Stix Eiweiß -/ +/-/+ /+++	Datum SU	KÖ bei SU in m²	Menge Urin ml
7417	1001	02/07/85	2	0	0	1	08/15/07	13	111	0	X	80,58	0	91,0	48,25702	- / ?	02/99	1,885736	1300
6947	1015	06/01/83	1	0	0	0	08/15/07	13	141	0	X	58,02	0	145,0	90,00224	- / ?	03/98	1,6110711	1050
7083	1016	24/03/87	1	1	0	0	08/15/07	10	127	0	X	109,52	0	67,0	50,93936	-	11/98	1,315289	560
6140	1017	03/03/84	1	0	1	0	08/15/07	11	152	0	6,14	80	76,75	73,6	44,15117	- / ?	07/96	1,667	1200
7499	1002	04/08/83	5	0	0	0	08/15/07	14	122	0	2	X		50,0	30,17187	-	08/05	1,657173	2500
7787	1003	22/03/88	1	1	0	0	08/15/07	11	102	0	X	70,89	0	176,0	130,872	?	01/00	1,344825	1600
7809	1004	05/12/91	2	0	0	0	08/15/07	8	94	0	X	56,63	0	72,0	69,7137	-/?	02/00	1,032796	1200
6768	1048	10/01/83	1	1	0	0	08/15/07	12	153	0	X	81,66	0	63,0	34,07065	- / ?	11/97	1,849099	1100
6449	1049	28/03/85	5	0	0	0	08/15/07	11	139	0	12,9	X		107,1	57,4273	-	05/06	1,864444	830
7902	1044	01/06/84	1	1	0	0	08/15/07	14	112	0	X	X		120,0	73,41284	- / ?	02/00	1,634591	800

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	Erkrankungs subtyp	HLA B27	ANA	Rh-F	Heute	Alter bei Erkrankun gsbeginn	Dauer der Erkrankung / Mon.	Proteinurie 0=nein/ 1=ja	Eiweiß Urin mg/dl	Urin- Kreatin in mg/ dl	mg Protein/g Kreatinin	Mg Protein im 24h Urin	Mg Protein/ 24h/m²	Urin-Stix Eiweiß -/ + /++ /+++	Datum SU	KÖ bei SU in m²	Menge Urin ml
6162	1009	17/05/86	5	0	1	0	08/15/07	9	149	0	X	62,4	0	132,0	94,13641	- / ?	05/99	1,40222	2200
6202	1012	13/06/82	1	1	0	0	08/15/07	10	185	0	X	89,3	0	159,0	87,65954	- / ?	05/97	1,813836	1800
6156	1014	05/06/85	1	1	0	0	08/15/07	10	149	0	X	X		219,0	149,1642	+	01/98	1,468181	550
6823	1047	26/07/82	2	1	0	0	08/15/07	15	123	0	X	177,4	0	52,0	23,65905	- / ?	01/98	2,19789	800
6965	1027	30/03/85	1	1	1	0	08/15/07	11	139	0	X	X		75,0	63,77784	- / ?	07/98	1,175957	1500
7213	1024	21/12/89	1	1	0	0	08/15/07	8	118	0	X	72,72	0	160,0	134,0005	- / ?	06/01	1,194026	1000
7287	1022	16/05/83	1	1	0	0	08/15/07	12	149	0	X	218,99	0	240,0	149,6	- / ?	10/98	1,604464	500
7079	1019	08/01/82	1	1	0	0	08/15/07	15	129	0	X	198,97	0	130,0	86,62807	- / ?	05/98	1,500668	450
7223	1020	17/05/87	1	1	0	0	08/15/07	10	125	0	X	X		81,0	71,65056	- / ?	07/98	1,130487	370
6275	1006	30/12/90	1	0	1	0	08/15/07	6	129	0	X	50,78	0	48,0	58,28002	- / ?	08/96	0,82361	450
7506	1005	18/12/81	1	1	0	0	08/15/07	14	142	0	X	57,7	0	102,0	62,89058	- / ?	05/99	1,621864	1450
4715	1008	20/03/86	1	1	0	0	08/15/07	6	188	0	X	214,6	0	190,0	103,1558	-	10/03	1,841874	950
7183	1023	03/05/91	1	1	0	0	08/15/07	7	113	0	X	X		60,0	61,01169	- / ?	02/99	0,983418	400
7286	1021	21/06/87	1	1	0	0	08/15/07	9	136	0	X	186,03	0	48,0	34,58859	- / ?	10/98	1,387741	400
7480	1030	18/02/84	1	1	0	1	08/15/07	12	140	0	X	164,13	0	165,0	108,7846	- / ?	05/99	1,516758	750

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	Erkrankungs subtyp	HLA B27	ANA	Rh-F	Heute	Alter bei Erkrankun gsbeginn	Dauer der Erkrankung / Mon.	Proteinurie 0=nein/ 1=ja	Eiweiß Urin mg/dl	Urin- Kreatin in mg/ dl	mg Protein/g Kreatinin	Mg Protein im 24h Urin	Mg Protein/ 24h/m²	Urin-Stix Eiweiß -/ +/-/+/-/+/-	Datum SU	KÖ bei SU in m²	Menge Urin ml
7707	1035	03/10/87	1	0	0	0	08/15/07	10	120	0	X	81,28	0	100,0	67,92356	- / ?	08/99	1,472243	1000
7875	1039	28/05/84	1	1	0	0	08/15/07	15	100	0	X	X		171,0	93,08961	- / ?	07/00	1,83694	1900
7721	1034	08/06/85	8	0	0	0	08/15/07	13	112	0	X	X		108,0	57,07003	- / ?	10/00	1,892412	1200
7204	1028	27/06/81	1	0	1	0	08/15/07	15	136	0	X	X		170,0	89,25692	- / ?	06/98	1,904614	1000
7462	1029	06/03/88	1	1	0	0	08/15/07	8	139	0	X	147,64	0	121,0	97,05917	- / ?	02/00	1,246662	550
7230	1037	07/10/88	1	0	0	0	08/15/07	10	108	0	X	X		126,0	103,4598	- / ?	01/99	1,217865	1400
7806	1038	02/07/84	1	0	0	0	08/15/07	14	111	0	X	105,8	0	274,0	137,6315	- / ?	07/01	1,990823	1370
8103	1057	25/06/88	5	1	1	0	08/15/07	11	99	0	X	92,55	0	110,0	76,62204	- / ?	03/02	1,435618	1000
7951	1041	25/04/91	1	0	0	0	08/15/07	6	126	0	X	50,99	0	85,0	71,08402	- / ?	08/01	1,195768	1220
7160	1043	02/08/88	1	1	1	0	08/15/07	9	122	0	X	X		34,0	28,82748	- / ?	07/98	1,17943	850
7302	1036	06/11/82	1	1	0	0	08/15/07	14	131	0	X	X		197,0	132,131	- / ?	07/98	1,490945	1970
6479	1050	16/04/85	1	1	0	0	08/15/07	11	138	0	X	X		51,0	39,00761	- / ?	03/97	1,307437	600
8034	1054	18/08/89	8	1	0	0	08/15/07	8	122	0	X	44,06	0	97,0	81,9166	- / ?	05/00	1,184131	1210

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	Erkrankungs subtyp	HLA B27	ANA	Rh-F	Heute	Alter bei Erkrankun gsbeginn	Dauer der Erkrankung / Mon.	Proteinurie 0=nein/ 1=ja	Eiweiß Urin mg/dl	Urin- Kreatin in mg/ dl	mg Protein/g Kreatinin	Mg Protein im 24h Urin	Mg Protein/ 24h/m²	Urin-Stix Eiweiß -/ +/-/+/-/+/-	Datum SU	KÖ bei SU in m²	Menge Urin ml
8048	1055	08/02/88	1	0	1	0	08/15/07	9	128	0	X	73,13	0	231,0	146,4688	- / ?	07/02	1,577128	1100
7263	1025	05/09/86	1	1	0	0	08/15/07	11	121	0	X	152,69	0	92,0	88,08299	+	10/98	1,04447	400
7922	1045	26/07/88	1	1	0	0	08/15/07	11	98	0	X	X		161,0	116,2258	- / ?	03/00	1,385235	700
6665	1046	31/07/86	1	0	1	0	08/15/07	10	135	0	X	X		98,0	69,56656	- / ?	10/98	1,408723	1400
6024	1053	22/01/85	1	0	1	0	08/15/07	9	165	0	X	23,7	0	190,0	97,93814	-	04/03	1,94	3800
7637	1031	09/02/87	1	1	0	0	08/15/07	12	104	0	X	50,79	0	171,0	101,0203	- / ?	01/00	1,69273	1900
7695	1032	05/10/84	1	0	0	0	08/15/07	12	132	0	X	X		80,0	43,0207	- / ?	07/00	1,85957	1600
8066	1056	13/05/87	1	0	0	0	08/15/07	12	101	0	X	X		112,0	78,81647	+	04/01	1,421023	400?
6638	1051	19/12/85	1	1	0	0	08/15/07	11	130	0	3,13 (?)	57,67	0	211,0	135,3349	- / ?	02/98	1,559095	1650
6680	1052	02/10/85	1	1	0	0	08/15/07	11	132	0	X	41,4	0	231,0	143,1922	- / ?	08/97	1,613216	1750
7385	1011	21/07/91	2	1	0	0	08/15/07	6	123	1	X	82,2	0	228,0	160,1068	-	08/03	1,424049	1200
7932	1040	14/02/87	1	1	0	0	08/15/07	11	116	1	X	94,38	0	784,0	405,3967	- / ?	10/00	1,933908	1600
7089	1018	27/12/88	1	1	0	0	08/15/07	10	105	1	X	X		1101,0	1066,594	- / ?	03/98	1,032258	500
6244	1010	23/10/81	1	1	0	0	08/15/07	14	144	1	X	X		794,0	584,9676	- / ?	08/96	1,35734	800
7622	1033	12/10/83	1	1	0	0	08/15/07	12	144	1	X	X		286,0	171,7013	- / ?	08/99	1,665683	1100

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	Erkrankungs subtyp	HLA B27	ANA	Rh-F	Heute	Alter bei Erkrankun gsbeginn	Dauer der Erkrankung / Mon.	Proteinurie 0=nein/ 1=ja	Eiweiß Urin mg/dl	Urin- Kreatin in mg/ dl	mg Protein/g Kreatinin	Mg Protein im 24h Urin	Mg Protein/ 24h/m²	Urin-Stix Eiweiß -/ + /++ /+++	Datum SU	KÖ bei SU in m²	Menge Urin ml
8146	1058	02/12/88	2	1	0	0	08/15/07	11	94	1	X	99,8	0	336,0	204,1055	-	08/03	1,646208	2100
8108	1059	01/05/86	5	1	1	0	08/15/07	14	89	1	X	68,29	0	251,0	153,0488	- / ?	02/02	1,64	1790
8136	1007	02/05/86	1	0	0	0	08/15/07	13	101	1	X	68,49	0	280,0	232,902	- / ?	09/00	1,202222	1400
8010	1042	28/01/86	1	1	0	0	08/15/07	11	128	1	X	X		288,0	189,913	- / ?	11/00	1,516484	800
7285	1026	15/05/84	5	0	1	1	08/15/07	13	125	1	X	93,68	0	308,0	175,626	- / ?	12/98	1,753726	2200
6259	1013	26/04/84	5	1	1	0	08/15/07	11	150	1	X	X		476,0	309,1517	- / ?	02/99	1,539697	600

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Serum- Kreatinin mg/dl	Krea- Clearanc e	CRP mg/ dl Beginn	CRP Verlauf	CRP mg/ dl Ende	Hb g/dl Beginn	Hb Verlauf	Hb g/dl Ende	BSG mm/ h Beginn	BSG Beg. 1.h	BSG Verlauf	BSG Verl. 1.h	BSG mm/ h Ende	Thrombo cyten Anf.	Thrombos Verlauf	Thrombo cyten Ende	Eisen µg/ l Beginn	Eisen Verlauf	Eisen µg/ l Ende
7417	0,59	142,3729	3,4	0,56	0	13,2	13,5	16,0	32/72	32	42/66	42	7/27	303	323	322	68	60	70
6947	0,57	149,2982	0	0,35	0,3	14	13,9	14,0	2/5	2	21/46	21	3/7	201	161	200		74	139
7083	0,58	124,569	0	0,3	0,3	13,8	14,4	14,5	15/38	15	5/12	5	5/17	341	319	299	120	140	97
6140	0,56	146,4286	2,49	0,3	0,36	14,3	15,3	15,4	5/13	5	3/12	3	3/12	234	291	243		110	108
7499	0,67	124,6269	0,8	0,3	0,01	11,9	11,4	13,0	42/80	42	6/22	6	7/15	443	263	291	293	90	
7787	0,51	160,7843	3,86	0,3	1,61	10,8	12,5	11,7	115/125	115	6/18	6	28/60	554	322	382	16	93	46
7809	0,47	136,1702	6,83	5,07	1,49	10,1	10,6	10,6	56/94	56	110/122	110	50/86	412	561	449	11		
6768	0,44	187,5	1,8	1,51	0,3	12,7	13,7	14,6	50/90	50	30/56	30	12/30	303	330	286	66	87	74
6449	1,04	89,66346	4,57	0,39	0,75	13,4	12,0	14,5	46/74	46	30/60	30	14/35	350	255	175		64	117
7902	0,56	154,4643	6,22		0,3	13,5		13,8	70/	70			2/12	365		322	13,44		143

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Serum- Kreatinin mg/dl	Krea- Clearanc e	CRP mg/ dl Beginn	CRP Verlauf	CRP mg/ dl Ende	Hb g/dl Beginn	Hb Verlauf	Hb g/dl Ende	BSG mm/ h Beginn	BSG Beg. 1.h	BSG Verlauf	BSG Verl. 1.h	BSG mm/ h Ende	Thrombo cyten Anf.	Thrombos Verlauf	Thrombo cyten Ende	Eisen µg/ l Beginn	Eisen Verlauf	Eisen µg/ l Ende
6162	0,72	109,7222	5,2	0	0	9,9	15,1	13,4	106/	106	11/30	11	8/26	506	292	288		69	282
6202	0,87	103,4483	1,89	1,21	0,44	14,2	13,9	16,7	30/53	30	13/35	13	2/8	322	252	269	51	92	201
6156	0,55	145,4545	5	0,74	0,05	11,7	13,3	14,2	50/85	50	12/36	12	5/14	252	247	221		81	197
6823	0,68	130,8824	7,05	2,32	1,11	0	14,4	15,1	108/130	108	58/82	58	33/52		356	388		44	
6965	0,5	149,5	0,51	0,3	0,3	12,5	13,6	12,4	7/16	7	4/14	4	5/12	344	323	310		97	52
7213	0,48	158,6458	7,65	0,3	0	10,79	11,9	13,0	95/	95	36/65	36	22/49		325	397	11,76	51	55
7287	0,67	125,7463	0,3	0	0,3	13,6	15,2	15,5	15/51	15	12/35	12	6/21	291	275	258	88	155	238
7079	0,58	147,7586	0,3		0,3	14,4		15,3	2/8	2			1/5	292		363	137		
7223	0,39	182,0513	1,68	0,3	2,38	11,9	13,1	11,9	66/84	66	28/56	28	58/90	412	358	406		78	
6275	0,42	130,9524	2,15	0,3	0,3	11,5	13,9	13,0	76/100	76	2/13	2	6/16	400	242	203	41	98	107
7506	0,63	141,2698	2,29	2,35	2,9	15,5	13,3	12,5	58/91	58	120/152	120	26/67	289	327	283	42	43	48
4715	0,81	109,2593	0	0	0,17	14	12,7	13,6	26/58	26	11/36	11	20/43	265	294	281		66	
7183	0,53	120,7547	6,5	1,84	0,77	12,2	12,6	13,2	105/120	105	66/90	66	45/72	582	448	380		35	61
7286	0,6	129,25	0,1	0,3	0,3	14,8	13,2	14,5	23/42	23	6/14	6	2/6	431	327	326		93	83
7480	0,61	134,4262	1,12		1,23	14,0		12,7	36/65	36			15/44	347		338	77		

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Serum- Kreatinin mg/dl	Krea- Clearanc e	CRP mg/ dl Beginn	CRP Verlauf	CRP mg/ dl Ende	Hb g/dl Beginn	Hb Verlauf	Hb g/dl Ende	BSG mm/ h Beginn	BSG Beg. 1.h	BSG Verlauf	BSG Verl. 1.h	BSG mm/ h Ende	Thrombo cyten Anf.	Thrombos Verlauf	Thrombo cyten Ende	Eisen µg/ l Beginn	Eisen Verlauf	Eisen µg/ l Ende
7707	0,51	141,6667	1,1	0,3	0,3	14,3	15,1	15,2	20/44	20	20/47	20	35/60	281	250	238	480	73	52
7875	0,86	104,9419	1,2	0,31	0,3	13,0	15,4	14,5	34/80	34	27/60	27	5/13	320	222	254		55	72
7721	0,59	141,5254	0,6	0,3	0,58	13,6	13,4	13,7	20/32	20	28/50	28	32/70		452	502		106	61
7204	0,64	137,5	13,8	1,01	0,63	11,9	15,3	16,7	55/100	55	40/75	40	5/18	535	321	265	18	83	105
7462	0,63	119,0476	0,39	0,64	0,3	13,0	13,8	12,8	10/	10	7/28	7	8/28	382	426	383		99	91
7230	0,59	125	0,3		0,49	14,2		14,0	20/43	20			5/18	351		366	74		117
7806	0,94	93,35106	0	0,3	0,3		15,0	16,6	8/18	8	8/36	8	4/12	227	198	197		135	109
8103	0,57	142,1053	0,3	0,55	0	13,7	14,8	13,9	2/8	2	8/25	8	4/12	329	327	307	72	67	151
7951	0,6	120,8333	0,3	0,32	0,01	13,8	12,4	14,3	5/20	5	14/44	14		312	308	269	82	30	71
7160	0,5	146	3,4	8,67	0,46	11,1	9,3	13,5	82/90	82	40/65	40	3/8	617	731	279		9	49
7302	0,64	128,9063	0,3		0	11,9		11,8	7/19	7			5/16	189		214	23		
6479	0,55	138,8182	0,4	0	0,44	13,7	13,8	14,6	8/20	8	5/15	5	2/13	339	299	301	106	81	
8034	0,55	128,1818	4,21		0,3	12,3		13,9	30/64	30			12/32	363		363			55

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Serum- Kreatinin mg/dl	Krea- Clearanc e	CRP mg/ dl Beginn	CRP Verlauf	CRP mg/ dl Ende	Hb g/dl Beginn	Hb Verlauf	Hb g/dl Ende	BSG mm/ h Beginn	BSG Beg. 1.h	BSG Verlauf	BSG Verl. 1.h	BSG mm/ h Ende	Thrombo cyten Anf.	Thrombos Verlauf	Thrombo cyten Ende	Eisen µg/ l Beginn	Eisen Verlauf	Eisen µg/ l Ende
8048	0,63	130,1587	0	0,3	0,01	13,4	14,3	14,2	10/22	10	6/24	6	6/22	628	356	330	23ng/dl?	164	111
7263	0,56	123,0357	0	0,3	0	13,2	14,3	13,8	38/75	38	12/38	12	11/36		329	329		133	
7922	0,71	105,9859	0,1	0,3	0,3	13,4	13,8	15,5			5/19	5	2/8	323	253	213		67	160
6665	0,66	122,7273	0	0	0,32	12,6	14,0	13,6	10/24	10	2/12	2	2/8	207	218	169	143	216	145
6024	0,7	0		0,3	0,09	12,3	12,7	14,0	21/49	21	51/84	51	7/22	263	262	238		41	
7637	0,56	150	1,7	0,3	0,3	13,1	12,4	13,5	21/100	21	22/61	22	19/38	246	285	278		74	136
7695	0,69	123,913	2,18	0,3	0,3	11,8	12,7	13,5	79/86	79	15/40	15	20/30	291	267	301		103	72
8066	0,54	143,5185	3,4	0,3	1,13	11,7	15,3	13,6	135/145	135	2/6	2	40/73	488	267	356	17	77	
6638	0,57	146,4912	8,1	1,69	0,35	14,6	11,8	13,9	85/113	85	37/78	37	7/26		366	264		38	124
6680	0,48	157,9167	0,77	0	0,3	12,2	13,2	12,8	33/70	33	16/40	16	10/30	328	219	211	43	124	128
7385	0,47	164,8936	7,6	0,59	0,74	11,2	13,0	14,0	48/89	48	24/52	24	18/44	501	429	327	200	65	
7932	0,69	130,4348	1,07	0,3	0,3	9,2	16,7	15,8	41/	41	5/20	5	11/30	352	295	338		86	68
7089	0,48	142,7083	0,71	0,45	0,3	13,3	13,0	13,6	99/108	99	62/95	62	2/10	413	265	282	72	40	130
6244	0,65	127,2308	0,76		0,9	13,1		12,6	51/75	51			40/62	451		429	89		
7622	0,77	116,2338	0,3	0,3	0,59	14,9	15,4	15,2	26/56	26	10/26	10	20/39	238	219	293	63	84	108

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Serum- Kreatinin mg/dl	Krea- Clearanc e	CRP mg/ dl Beginn	CRP Verlauf	CRP mg/ dl Ende	Hb g/dl Beginn	Hb Verlauf	Hb g/dl Ende	BSG mm/ h Beginn	BSG Beg. 1.h	BSG Verlauf	BSG Verl. 1.h	BSG mm/ h Ende	Thrombo cyten Anf.	Thrombos Verlauf	Thrombo cyten Ende	Eisen µg/ l Beginn	Eisen Verlauf	Eisen µg/ l Ende
8146	0,67	134,3284	0	3,71	0,14	12,6	9,8	12,6	28/55	28	102/125	102	52/90	398	516	333		24	
8108	0,59	139,8305	5,3	0,11	1,95	13,1	13,9	12,7	52/94	52	8/22	8	27/58	384	255	309		139	
8136	0,6	122,8333	1,18	2,56	0,32	11,9	12,5	15,2	30/56	30	33/62	33	2/4	364	360	264	97	86	
8010	0,66	128,7879	1,6	0,3	0,64	11,1	13,9	15,2	120/153	120	5/13	5	11/21	437	220	241		92	178
7285	0,83	104,2169	4,17	0,3	0,3	13,3	15,2	17,0	42/81	42	4/11	4	1/2	470	304	280	42	189	296
6259	0,67	125,3731	0,5	0,3	0,32	14,5	14,8	15,7	18/38	18	2/12	2	12/26	295	243	316	59	139	184

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Von – bis	Anzahl beteiligter Gelenke	Anzahl jemals beteiligte r Gelenke	Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität
7417	02/99 – 12/00	6(HaG bds,HG bds,SCG bds)	6	0
6947	07/96- 02/98-10/ 99	6(O/USG bds,KG bds,HaG bds)	6	1
7083	05/98-06/ 99- 04/01	>5(HG bds,O/USG bds,HaG bds)	6	1
6140	06/95- 07/96-11/ 96	4(HG bds,KG bds)	4	2
7499	05/99-09/ 05	>5(PiP/IP I bds,MTP I bds,SG bds)	6	0
7787	07/99 – 07/00-11/ 01	>5(KG re,SGbds,E bG re, MT V re,MTP I/ II,PiP I/II li)	6	0
7809	02/00 – 15.03.00	6(EbG bds,HaG bds,O/USG re)	6	6
6768	10/97-01/ 99-03/01	>5(KG bds,SG re,HG, ISG,SuG li)	6	1
6449	12/96-08/ 97-05/06	6(KG bds,PiPIIIre ,HG bds,OSG re)	6	1
7902	09/99- 02/00	3(KG re,HG li,HWS)	3	2

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Von – bis	Anzahl beteiligter Gelenke	Anzahl jemals beteiligte r Gelenke	Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität
6162	04/96-01/ 98-07/02	>5(HaG li,SuG bds,EbG bds,MCP;P iPIII-V re,MCP/ PIPV li,KG bds,SG bds)	6	0
6202	05/96-11/ 96-10/97	6(KG bds,O/USG bds)	6	0
6156	10/95- 01/98- 02/03	4(KG li, SG li,Digl liF)	4	0
6823	10/97- 01/98	6(MCP/PIP II re,MCP II/III li,SG bds)	6	6
6965	08/97-03/ 98-07/98	1(KG li)	1	0
7213	12/97-02/ 99-07/01	4(O/USG li,KG re,SuG li)	4	0
7287	10/98-04/ 99-04/00	2(SG re,KG re)	2	0
7079	05/98 – 06/98	4(KG bds,ISG bds)	4	0
7223	03/98 – 07/98 – 08/98	2(SuG re, EbG re)	2	0
6275	08/96 – 03/99- 04/01	3(KG bds,OSG I)j	3	0
7506	05/99 -03/00-11/ 00	2(HG bds)	2	2
4715	01/94 – 10/97- 04/04	3(KG li,SG bds)	3	1
7183	08/98-09/ 98-02/99	4(SG re,HaG li,MTP/IP I)	4	0
7286	06/97-10/ 98-05/99	4(KG bds,SG re,MT re)	4	0
7480	05/99	2(HaG bds)	2	2

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Von – bis	Anzahl beteiligter Gelenke	Anzahl jemals beteiligte r Gelenke	Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität
7707	02/98-07/ 99-06/00	5(HG re,SG bds,MCP II,EbG re)	5	2
7875	10/99-04/ 00-07/00	>5(MTP I-V re,O/USG bds)	6	3
7721	10/99-11/ 99-10/00	4(KG bds,HaG bds)	4	0
7204	03/97 – 06/98-07/ 99	>5(HaG bds,PiP II- IV bds,DiP II/III re,MCP II/ III,SG re,MTP I bds)	6	0
7462	09/96-02/ 99-02/00	4(MTP/IP I reF,HG re,KG re)	4	1
7230	09/98-01/ 99	4(SG li,KG bds,CMP I)	4	1
7806	08/99-08/ 00-07/01	>5(HG re,HaG bds,MCP/ PiPII-IV li,MTP I re,ISG re)	6	1
8103	09/00-03/ 01-03/02	>5(PiPIII/IV li,DiPII re,MTPVre, HGre,ISGr e)	6	4
7951	03/00-08/ 01-04/03	>5(KG bds,MTP I, SuG li,SG bds,HG bds)	6	0
7160	10/97-03/ 98-04/00	3(KG bds,MTP I re)	3	0
7302	07/98-08/ 98	4(HG bds,KG li,SG re)	4	0
6479	12/96- 03/97	1(KG re)	1	1
8034	03/98- 05/00	2(SuG li,KG li)	2	1

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Von – bis	Anzahl beteiligter Gelenke	Anzahl jemals beteiligte r Gelenke	Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität
8048	03/98-07/ 00-10/03	3(O/USG re,KG re)	3	0
7263	04/97-09/ 98-11/98	2(KG re,OSG re)	2	0
7922	10/99-03/ 00-11/02	4(ISG bds,KG bds)	4	0
6665	06/97-12/ 97-10/98	1(KG re)	1	0
6024	12/95-05/ 00-05/06	4(KG bds,HG bds)	4	0
7637	06/99-01/ 00-10/01	5 (HaG,MCP; PiP;DiPI re,MTPI)	5	0
7695	11/98-07/ 00-02/01	5(KG bds,HaG re,O/USG re)	5	0
8066	05/00-08/ 02-01/06	>5(SG bds,MTP I bds,KG bds,MTP III/IV bds,PiPIII)	6	3
6638	11/96-06/ 97-09/98	5(O/USG bds,MTP I re)	5	0
6680	08/97-03/ 99-04/00	>5(HG bds,ISG,K G,SG bds)	6	0
7385	12/98-05/ 02-07/05	6(O/USG bds,KG bds)	6	5
7932	09/99-03/ 00-10/00	3(HG re,KG li,OSG re)	3	1
7089	03/98-03/ 99-08/99	3(O/USG re,KG li)	3	0
6244	08/96-09/ 96	4(SG re, DigII/III reF.,)	4	0
7622	07/99-11/ 99-03/00	3(HG re,HaG li,IP I reF)	3	0

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Von – bis	Anzahl beteiligter Gelenke	Anzahl jemals beteiligte r Gelenke	Anzahl Gelenke mit akuter Aktivität
8146	09/99-08/ 03-06/04	>5(KG re,SG re,KiG bds,PiPII/ IIIre, MCPV li,MCP/IP I bds,MTP/ PiP II-IV bds)	6	6
8108	08/00-04/ 03-02/06	>5(O/USG re, SG li, 1.Strahl,Ha G re,HG re,PiPIIre)	6	1
8136	10/00- 03/02-08/ 05	5(HaG bds,MTPII/ III li,CMPI re,)	5	0
8010	06/97- 04/00-08/ 02	5(SG bds,KG bds,DigVF)	5	0
7285	08/98 – 07/99-01/ 01	>5(SG bds,HaG re,PiP II li, ACG bds,SuG bds,MCP I bds,MTP I li,KG li)	6	0
6259	06/96-02/ 99-08/02	>5(HaG bds,KG li, DigV re,II li,MCP/IP I bds,PiP II- V re)	6	0

Tabelle1

Medikation Kontrollgruppe

ID PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburtsdatum	NSAIDs -1	NSAID	MTX, Etanercept -2	MTX	Etanercept	Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclosporin A) -3	Azathioprin	Cyclosporin A	Steroide (Prednison-Äquivalente)-4	Steroide	Intraartikuläre Steroidinjektionen -5	Steroide im
7417	1001	02/07/85	1 (Diclofenac, Indometacin)	1	1(MTX)	1	0	0	0	0	0	0	0	
7499	1002	04/08/83	1 (Diclofenac, Indometacin)	1	0	0	0	1 (Azath.)	1	0	1	1	0	
7787	1003	22/03/88	1 (Indometacin 75mg)	1	1(MTX)	1	0	1 (Azath.)	1	0	1(Urbason 500mg/ 2mg)	1	1	
7809	1004	05/12/91	1 (Diclofenac 75mg)	1	1(MTX)	1	0	0	0	0	1(Urbason 8mg)	1	1	
7506	1005	18/12/81	1 (Indometacin 125mg, Proxen)	1	1(MTX)	1	0	1 (Azath.)	1	0	1 (Decortin 7,5mg)	1	0	
6275	1006	30/12/90	1 (Indometacin)	1	1(MTX)	1	0	1 (Azath.)	1	0	0	0	1	
8136	1007	02/05/86	1 (Diclofenac)	1	1(MTX)	1	0	1 (Azath.)	1	0	1 (Decortin 5mg)	1	0	
4715	1008	20/03/86	1 (Proxen, Diclofenac 75mg)	1	1(MTX)	1	0	1 (Azath. 100mg, CycloA20 0mg)	1	1	1	1	1	
6162	1009	17/05/86	1 (Diclofenac, Indometacin)	1	1(MTX 7,5)	1	0	0	0	0	1(Urbason 500mg)	1	1	
6244	1010	23/10/81	1 (Diclofenac 50mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7385	1011	21/07/91	1 (Indometacin, Proxen)	1	1(MTX 12,5, Enbrel 17,5)	1	1	1 (Azath. max 125mg)	1	0	1(Urbason 4mg)	1	1	

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburtsdatum	NSAIDs -1	NSAID	MTX, Etanercept -2	MTX	Etanercept	Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclosporin A) -3	Azathioprin	Cyclosporin A	Steroide (Prednison-Äquivalente)-4	Steroide	Intraartikuläre Steroidinjektionen -5	Steroide im
6202	1012	13/06/82	1 (Diclofenac, Indometacin)	1	0	0	0	1 (Azath.100mg)	1	0	0	0	1	
6259	1013	26/04/84	1 (Diclofenac)	1	1(MTX 17,5)	1	0	0	0	0	1(Urbason 3x500mg)	1	1	
6156	1014	05/06/85	1 (Indometacin 50mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
6947	1015	06/01/83	1 (Diclofenac 100mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
7083	1016	24/03/87	1 (Proxen 250, Diclofenac 75mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6140	1017	03/03/84	1 (Diclofenac, Indometacin 25, Ibuprofen 600)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
7089	1018	27/12/88	1(Dolgit 2x200, Diclofenac, Indometacin 25mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
7079	1019	08/01/82	1 (Diclofenac 50mg, Indometacin 75mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburtsdatum	NSAIDs -1	NSAID	MTX, Etanercept -2	MTX	Etanercept	Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclosporin A) -3	Azathioprin	Cyclosporin A	Steroide (Prednison-Äquivalente)-4	Steroide	Intraartikuläre Steroidinjektionen -5	Steroide im
7223	1020	17/05/87	1 (Diclofenac 75mg, Indometacin 75mg)	1	0	0	0	1 (Azath.25mg)	1	0	1(Prednison 15mg)	1	1	
7286	1021	21/06/87	1 (Diclofenac 75mg, Ibuprofen 200, Indometacin 75mg, Dolgit 3x200mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
7287	1022	16/05/83	1 (Diclofenac 100mg)	1	0	0	0	0	0	0	1 (Prednison	1	1	
7183	1023	03/05/91	1 (Proxen 80mg, Diclofenac 25)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
7213	1024	21/12/89	1 (Proxen 250mg, Diclofenac)	1	1(MTX)	1	0	1 (Azath.50mg)	1	0	0	0	1	
7263	1025	05/09/86	1 (Ibuprofen, Indometacin 3x25)	1	0	0	0	0	0	0	1 (Prednison 40mg)	1	1	
7285	1026	15/05/84	1 (Diclofenac, Indometacin 100mg)	1	1(MTX 10mg)	1	0	0	0	0	0	0	1	

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburtsdatum	NSAIDs -1	NSAID	MTX, Etanercept -2	MTX	Etanercept	Immunsuppressi va (Azathioprin,Cyc losporin A) -3	Azathio prin	Cyclosporin A	Steroide (Prednison- Äquivalente)-4	Steroide	Intraartikuläre Steroidinjektionen -5	Steroide im
6965	1027	30/03/85	1 (Diclofen ac 50mg,In dometac in 50)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
7204	1028	27/06/81	1 (Diclofen ac 75mg)	1	1(MTX 20mg)	1	0	1 (Azath.100mg)	1	0	1 (Prednisolon 5mg)	1	0	
7462	1029	06/03/88	1 (Diclofen ac 75mg)	1	1(MTX 15mg)	1	0	0	0	0	1(Urbason 3x250mg,4mg)	1	1	
7480	1030	18/02/84	1 (Diclofen ac 25mg)	1	1(MTX 15mg)	1	0	0	0	0	0	0	1	
7637	1031	09/02/87	1 (Proxen 750mg)	1	0	0	0	1 (Azath.150mg)	1	0	0	0	0	
7695	1032	05/10/84	1 (Proxen max 1g/ d,Diclofe nac,Ibup rofen,Na proxen)	1	1(MTX 15mg)	1	0	1 (CycloA125mg)	0	1	0	0	1	
7622	1033	12/10/83	1 (Diclofen ac,Ibupr ofen 1,4g)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7721	1034	08/06/85	1 (Ibuprof en 600,Indo metacin 100)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7707	1035	03/10/87	1 (Diclofen ac 75mg)	1	0	0	0	1 (Azath.125mg)	1	0	1(Urbason 3x250mg)	1	0	

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburtsdatum	NSAIDs -1	NSAID	MTX, Etanercept -2	MTX	Etanercept	Immunsuppressi va (Azathioprin,Cyclosporin A) -3	Azathioprin	Cyclosporin A	Steroide (Prednison- Äquivalente)-4	Steroide	Intraartikuläre Steroidinjektionen -5	Steroide im
7302	1036	06/11/82	1 (Indometacin 50)	1	0	0	0	1 (Azath.50mg)	1	0	0	0	0	
7230	1037	07/10/88	1 (Diclofenac 2x25mg, Proxen 250)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
7806	1038	02/07/84	1 (Diclofenac 75mg.)	1	0	0	0	1 (Azath.150mg)	1	0	0	0	0	
7875	1039	28/05/84	1 (Diclofenac 100mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
7932	1040	14/02/87	1 (Diclofenac,Celecoxib,Indometacin 75)	1	1(MTX 10mg)	1	0	1 (Azath.)	1	0	0	0	1	
7951	1041	25/04/91	1 (Naproxen 300,Ibuprofen 400)	1	0	0	0	1 (Azath.100mg)	1	0	0	0	0	
8010	1042	28/01/86	1 (Indometacin,Ibuprofen 600)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7160	1043	02/08/88	1 (Indometacin 100,Ibuprofen)	1	0	0	0	1 (Azath.75mg)	1	0	0	0	1	

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburtsdatum	NSAIDs -1	NSAID	MTX, Etanercept -2	MTX	Etanercept	Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclosporin A) -3	Azathioprin	Cyclosporin A	Steroide (Prednison- Äquivalente)-4	Steroide	Intraartikuläre Steroidinjektionen -5	Steroide im
7902	1044	01/06/84	1 (Indometacin 100, Proxen 750g)	1	0	0	0	1 (Azath.100mg)	1	0	1(Urbason 3x1g, Decortin6 mg)	1	1	
7922	1045	26/07/88	1 (Diclofenac, Indometacin 75, Proxen, Ibuprofen)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6665	1046	31/07/86	1 (Naproxen 3x250, Diclofenac 3x25)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6823	1047	26/07/82	1 (Naproxen 2x250, Rewodina)	1	1(MTX 20mg)	1	0	0	0	0	1 (Prednisolon 10mg)	1	0	
6768	1048	10/01/83	1 (Indometacin 3x50)	1	1(MTX)	1	0	1 (Azath.150mg)	1	0	1(Urbason 8mg)	1	1	
6449	1049	28/03/85	1 (Indometacin 75, Proxen 250)	1	0	0	0	1 (Azath.100mg)	1	0	0	0	1	
6479	1050	16/04/85	1 (Diclofenac 75mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
6638	1051	19/12/85	1 (Diclofenac, Indometacin 50)	1	0	0	0	1 (Azath.100mg)	1	0	1(Urbason 2x32mg)	1	1	

Tabelle1

ID PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburtsdatum	NSAIDs -1	NSAID	MTX, Etanercept -2	MTX	Etanercept	Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclosporin A) -3	Azathioprin	Cyclosporin A	Steroide (Prednison-Äquivalente)-4	Steroide	Intraartikuläre Steroidinjektionen -5	Steroide im
6680	1052	02/10/85	1 (Diclofenac, Ibuprofen 3x200, Proxen 2x250)	1	0	0	0	0	0	0	1 (Decortin 5mg)	1	0	
6024	1053	22/01/85	1 (Diclofenac, Indometacin 100mg)	1	1(MTX 12,5)	1	0	0	0	0	0	0	1	
8034	1054	18/08/89	1 (Indometacin 50)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8048	1055	08/02/88	1 (Diclofenac 75mg, Proxen)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
8066	1056	13/05/87	1 (Vioxx, Indometacin 75mg, Arcoxia)	1	0	0	0	1 (Azath. 100mg)	1	0	0	0	1	
8103	1057	25/06/88	1 (Diclofenac 50, Proxen 250)	1	0	0	0	1 (Azath. 75mg)	1	0	0	0	0	
8146	1058	02/12/88	1 (Diclofenac, Indometacin 150)	1	1(MTX 7,5)	1	0	1 (Azath. 125mg)	1	0	0	0	1	
8108	1059	01/05/86	1 (Indometacin 100, Diclofenac, Ibuprofen)	1	0	0	0	1 (Azath. 100mg)	1	0	0	0	0	

Tabelle1

ID Patdok. GAP	Proteinurie 0=nein, 1=ja	Höchster Wert Protein mg/ m2/24h	KÖ bei SU	Datum bei SU	Folgewert 1 mg/24h	Folgewert 1 mg/ m2/24h	KÖ bei Folgewert 1	ID Patdok. GAP	Folgewert 2 mg/24h	Folgewert 2 mg/ m2/24h	KÖ Folgewert 2	Datum Flgw.1	Datum 2	SSZ ab 0=nein, 1=ja	SSZ Reduktion
8983	1	264,2	1,87	01/08/03		228	1,87	8983	120	65	1,9	Sept 2003	01/07/04	0	1
8026	1	208,7	1,95	01/08/00	314	157	2	8026				01/02/01	X	1	1
9389	1	310,4	1,45	01/07/03				9389							
8823	1	300	1,4	01/06/02	145,6			8823				?		0	1
7483	1	286,5	1,26	01/02/99	271	215	1,26	7483				01/03/99		1	
9000	1	182,4	1,05	01/10/02	150			9000				01/03/03			
8908	1	182,2	1,7	01/06/02	207	121,7	1,7	8908				01/07/02		0	1
8118	1	275,1	1,45	01/08/00	189	130,3	1,45	8118	210			01/09/00		1	
9479	1	393,3	1,36	01/08/04				9479							
7209	1	175,9	1,7	01/09/98				7209							
8362	1	150	1,5	01/01/01				8362							
8774	1	186,6	1,43	01/05/02				8774							1
9288	1	170	1,4	01/06/03				9288						1	
7086	1	152,3	1,62	01/10/99	201			7086				01/07/00			
6982	1	171,8	1,51	01/08/98	216	143	1,51	6982	322	213,2	1,51	01/08/98	01/02/99	0	1
7843	1	191,1	1,57	01/11/00				7843							
6701	1	236,5	0,9	01/01/98	60	64,5	0,93	6701		122,2	0,99	01/07/98	01/03/99		
6205	1	160	1,75	01/06/00				6205						1	
7112	1	152,6	1,42	01/06/98		85,2	1,42	7112				01/07/98		0	1
6868	1	183	0,87	01/05/98	80			6868						1	
6575	1	231,7	1,44	01/05/97	197	136,8	1,44	6575				01/08/97			
7986	1	190,6	2,12	01/07/04				7986							
7752	1	251,3	1,17	01/09/99	142	121,36	1,17	7752							1
6968	1	475,1	1,81	01/07/98	209,5	115,7	1,81	6968						1	
8684	1	152,4	1,47	01/07/01				8684							
8072	1	194,8	1,71	01/06/00	232	135,6	1,71	8072				01/07/00			1
9104	1	153,3	1,66	Sept 2002				9104							
9252	1	223	1,45	01/03/03	148,5			9252				Sept 2003			1
8754	1	214,7	1,64	01/03/02	115			8754						1	
8890	1	192,3	1,82	01/07/02	200	110	1,82	8890						1	

Tabelle1

ID Patdok. GAP	Proteinurie 0=nein, 1=ja	Höchster Wert Protein mg/ m2/24h	KÖ bei SU	Datum bei SU	Folgewert 1 mg/24h	Folgewert 1 mg/ m2/24h	KÖ bei Folgewert 1	ID Patdok. GAP	Folgewert 2 mg/24h	Folgewert 2 mg/ m2/24h	KÖ Folgewert 2	Datum Flgw.1	Datum 2	SSZ ab 0=nein, 1=ja	SSZ Reduktion
7068	1	154,4	1,43	01/04/99	168	117,5	1,43	7068	146	102	1,43	01/04/99	01/04/00	0	1
8153	1							8153							
8925	1	171,3	1,55	01/03/04	165	111	1,48	8925	168	109	1,53	01/05/02	01/03/03		
ID Patdok. GAP	Proteinurie	Höchster Wert	KÖ bei SU	Datum bei SU	Folgewert 1	Folgewert 1	KÖ bei Folg	ID Patdok. GAP	Folgewert 2	Folgewert 2	KÖ Folgew	Datum Flgw	Datum 2	SSZ ab 0=n	SSZ Redukt
9139	1	151,6	1,78	01/11/02		88,1	1,78	9139				01/12/02		0	1
8158	1	226,6	1,68	01/12/01				8158						0	1
6908	1	192,6	1,29	01/06/98	160			6908				01/02/01		1	

Tabelle1

Zusatzmedikation Fallgruppe

ID-Nr.PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	NSAIDs -1	NSAIDs-1	MTX, Etanercept -2	MTX	Immunsuppressi va (Azathioprin, CyclosporinA) -3	Azathio prin	Cyclosporin A	Steroide (Prednison- Äquivalente)-4	Steroide	Intraartikuläre Steroidinjektion en -5	Injektionen
9509	1	05/07/86	1 (Voltaren3x25 mg)		1 (MTX 8,7mg/m²/KO)	1	0	0	0	0	0	0	0
9889	2	30/06/86	1 (Voltaren 2x50mg)	1	0	0	0	0	0	1 (Decortin bis 04)	1	1	1
9549	3	01/05/86	1 (Voltaren 2x75mg)	1	0	0	0	0	0	1 (Prednison 20mg)	1	1	1
9256	4	18/10/91	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
9929	5	16/01/89	1 (Diclofenac bB)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9139	6	05/11/86	1 (Proxen 2x250)	1	0	0	1 (Azath. 75mg)	1	0	0	0	1	1
8750	7	03/09/93	1(Amuno 2x25mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9655	8	14/05/88	1(Proxen 250mg,Diclo	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
8823	9	04/08/89	1(Ibuprofen, Proxen-5/02,Di clofenac)	1	1 (MTX 17,5mg/Wo)	1	0	0	0	0	0	0	0
9479	10	15/10/90	1 (Diclofenac 2x25mg.)	1	1 (MTX 17,5mg/Wo)	1	0	0	0	0	0	1	1
9433	11	09/07/91	1 (Ibuprofen 3x400)	1	1 (MTX)	1	0	0	0	0	0	0	0
8072	12	13/07/86	1(Amuno 2x25mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8774	13	13/04/88	1(Indometacin 2x50mg	1	1 (MTX 17,5mg/m2)	1	0	0	0	0	0	1	1
8220	14	21/01/88	1 (Naproxen 2x250mg),.)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
8473	15	24/01/85	1(Proxen bB 250mg)	1	0	0	1 (Azath.)	1	0	0	0	0	0
8240	16	28/11/86	1(Naproxen)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8205	17	16/07/85	1 (Voltaren 50mg,.)	1	1 (MTX 15,5mg/m2)	1	0	0	0	0	0	1	1
8065	18	04/01/87	1 (Indometacin, Naproxen)	1	0	0	1 (Azath.)	1	0	0	0	0	0
7828	19	17/02/84	1 (Diclofenac,Ind ometacin)	1	0	0	0	0	0	1 (Urbason 16/4mg)	1	1	1
8754	20	10/03/86	1 (Diclofenac 125mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
8890	21	19/06/87	1 (Diclofenac ,Vioxx)	1	0	0	1 (Azath.)	1	0	0	0	1	1
7931	22	27/06/85	1 (Indometacin,A muno)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1

Tabelle1

ID-Nr.PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	NSAIDs -1	NSAIDs-1	MTX, Etanercept -2	MTX	Immunsuppressi va (Azathioprin, CyclosporinA) -3	Azathio prin	Cyclosporin A	Steroide (Prednison- Äquivalente)-4	Steroide	Intraartikuläre Steroidinjektion en -5	Injektionen
10420	23	20/08/88	1(Naproxen)	1	0	0	0	0	0	1(20mg system.)	1	0	0
10395	24	29/03/93	1 (Indometacin,N aproxen)	1	1 (MTX)	1	1			1 (Prednison 5mg)	1	1	1
10468	25	04/09/94	1 (Indometacin,N aproxen)	1	1 (MTX 15mg)	1	0	0	0	0	0	1	1
10373	26	02/12/90	1 (Diclofenac 3x25mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10498	27	16/10/93	1 (Diclofenac)	1	1 (MTX 25mg)	1	0	0	0	0	0	1 (Lederlon20mg,Li potalon 40mg)	1
7510	28	30/05/83	1 (Diclofenac2x7 5mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (Lederlon20mg,Li potalon 40mg)	1
7351	29	19/02/88	1(Voltaren)	1								1 (Lederlon 40mg)	1
7646	30	08/02/84	1 (Diclofenac3x2 5mg.)	1						1 (Decortin2,5mg/ d, max 25mg/d)	1	1 (Lederlon 40mg)	1
7384	31	28/06/85	1 (Indometacin,B rufen)	1	0	0	0	0	0	1(Urbason 3x 750mg i.v.)	1	0	0
7538	32	30/04/87	1 (Diclofenac)	1	0	0	1 (Azath.)	1	0	1 (Decortin H 5mg,Prednisolo n 30mg)	1	0	0
7843	33	26/10/86	1(Indometacin 125mg	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8684	34	19/08/85	1(Naproxen)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
8153	35	11/02/89	1 (Naproxen,Indo metacin)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (Lederlon 20mg)	1
8026	36	02/09/83	1 (Diclofenac,Ind ometacin)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9000	37	15/10/93	1 (Diclofenac,Ibu profen, Indometacin)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8739	38	17/07/86	1 (Diclofenac,Ind ometacin, Celecoxib)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
9130	39	17/04/94	1 (Naproxen,Cel ecoxib)	1	0	0	0	0	0	1 (Urbason i.v., Decortin 5mg)	1	0	0
9025	40	19/01/87	1(Ibuprofen 400mg, Vioxx	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle1

ID-Nr.PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	NSAIDs -1	NSAIDs-1	MTX, Etanercept -2	MTX	Immunsuppressi va (Azathioprin, CyclosporinA) -3	Azathio prin	Cyclosporin A	Steroide (Prednison- Äquivalente)-4	Steroide	Intraartikuläre Steroidinjektion en -5	Injektionen
9104	41	23/04/87	1(Ibuprofen 400mg,Diclofen ac)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9389	42	31/01/90	1 (Ibuprofen1x20 0mg)	1	0	0	0	0	0	1 (Urbason i.v. 850mg)	1	0	0
10297	43	21/06/88	1 (Indometacin, Diclofenac)	1	1 (MTX 20mg)	1	0	0	0	1	1	1	1
9554	44	16/03/90	1 (Indometacin10 0mg)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9252	46	17/09/89	1 (Celebrex)	1	1 (MTX)	1	0	0	0	1 (Decortin H 5mg,)	1	0	0
8983	47	18/12/84	1 (Diclofenac,Ibu profen,Proxen,I ndometacin)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8962	48	06/02/91	1 (Ibuprofen,Nap roxen)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
8908	49	09/08/86	1 (Acemetacin,Ib uprofen,Proxen)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (Lederlon 20mg)	1
8516	50	02/09/90	1(Indomeacin)	1	0	0	0	0	0	1 (Prednisolon 1mg)	1	0	0
8925	52	17/04/90	1 (Proxen,Indom etacin,Doclofen ac)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (Lederlon 20mg)	1
8547	53	03/04/88	1 (Proxen,Ibuprof en,Indometacin)	1	0	0	0	0	0	1 (Decortin H 20mg,)	1	1 (Lederlon20mg,Li potalon 40mg)	1
8488	54	17/09/86	1(Naproxen)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
8362	56	01/06/88	1 (Diclofenac,Pro xen)	1	1 (MTX)	1	0	0	0	1	1	0	0
8370	57	27/03/88	1 (Diclofenac,Ibup rofen,Indometa cin)	1	0	0	0	0	0	1 (Decortin H 20mg,)	1	1	1
7135	58	17/04/83	1(Proxen)	1	0	0	1 (Azath.)	1	0	0	0	0	0
7167	59	14/06/82	1 (Diclofenac,Piro xicam,Meloxica m,Indometacin)	1	0	0	1(Cyclosporin A)	0	1	1	1	1 (Lederlon 20mg)	1
7112	60	09/11/82	1(Proxen)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1

Tabelle1

ID-Nr.PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	NSAIDs -1	NSAIDs-1	MTX, Etanercept -2	MTX	Immunsuppressi va (Azathioprin, CyclosporinA) -3	Azathio prin	Cyclosporin A	Steroide (Prednison- Äquivalente)-4	Steroide	Intraartikuläre Steroidinjektion en -5	Injektionen
7209	61	12/12/80	1 (Diclofenac,Indometacin)	1	0	0	1 (Azath.)	1	0	1 (Decortin H 2,5mg.)	1	1	1
7145	62	14/03/85	1 (Indometacin,Proxen)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 1 (Lederlon 40mg)	1
7025	63	22/07/80	1(Proxen)	1	1 (MTX)	1	0	0	0	0	0	1 (Lederlon 40mg)	1
7043	64	09/04/85	1 (Ibuprofen,Indometacin)	1	0	0	0	0	0	1 (Decortin H 2,5mg.)	1	1 (Lederlon 20mg)	1
7483	65	02/06/86	1(Diclofenac)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (Lederlon 20mg)	1
8462	66	18/02/90	1 (Diclofenac,Ibuprofen)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (Lederlon 20mg)	1
7991	67	28/01/90	1(Diclofenac)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8017	69	19/07/83	1 (Diclofenac,Vioxx,Ibuprofen)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
7986	70	01/05/86	1 (Diclofenac,Ibuprofen)	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0
7497	71	06/03/87	1(Naproxen)	1	0	0	0	0	0	1 (Decortin H 2,5mg.)	1	1 (Lederlon 20mg)	1
8118	72	23/02/86	1(Diclofenac)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
8158	73	18/02/86	1 (Diclofenac,Indometacin)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
8134	74	31/08/89	1 (Diclofenac,Indometacin)	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0
7099	75	22/08/85	1(Diclofenac)	1	0	0	1 (Azath.)	1	0	1 (3x500mg Urbason i.v.)	1	1 (Lederlon 20mg)	1
6922	76	24/05/83	1(Diclofenac)	1	0	0	0	0	0	0	0	(1)	1
6875	77	16/05/85	1 (Proxen,Indometacin,Diclofenac)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6868	78	26/01/91	1 (Diclofenac,Indometacin)	1	1 (MTX)	1	0	0	0	0	0	0	0
6744	79	22/05/85	1(Diclofenac)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (Lederlon 40mg)	1

Tabelle1

ID-Nr.PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	NSAIDs -1 1 (Diclofenac,Indo metacin)	NSAIDs-1	MTX, Etanercept -2	MTX	Immunsuppressi va (Azathioprin, CyclosporinA) -3	Azathio prin	Cyclosporin A	Steroide (Prednison- Äquivalente)-4	Steroide	Intraartikuläre Steroidinjektio nen -5	Injektionen
6818	80	14/12/81	1 (Diclofenac,Indo metacin)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7634	81	14/08/89	1 (Diclofenac,Pro xen, Indometacin)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
6908	82	09/09/85	1 (Indometacin)	1	0	0	1 (Azath.)	1	0	1 (3x250mg Urbason i.v.)	1	1 (Lederlon 20mg)	1
6966	83	15/12/83	1(Diclofenac)	1	0	0	0	0	0	1 (Decortin H 5mg,)	1	1	1
6982	84	19/12/84	1(Proxen)	1	0	0	1 (Azath.)	1	0	1 (Decortin H 10mg,)	1	1	1
7068	85	12/07/85	1(Diclofenac)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7086	86	26/05/84	1(Diclofenac)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7959	88	23/12/90	1(Indomeacin)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
8110	89	10/10/85	1 (Diclofenac,Ibup rofen,Indometa cin)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6968	91	22/06/82	1(Indometacin)	1	1 (MTX)	1	0	0	0	0	0	0	0
7496	92	03/01/83	1(Diclofenac)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (Lederlon)	1
7752	93	20/11/86	1 (Diclofenac,Indo metacin,Proxen)	1	1 (MTX)	1	1 (Azath.)	1	0	1	1	1 (Lederlon)	1
6460	94	20/05/88	1(Diclofenac)	1	0	0	1 (Azath.)	1	0	0	0	1 (Lederlon)	1
6353	95	16/08/79	1 (Diclofenac)	1	0	0	0	0	0	1 (Prednisolon 6mg,Urbason i.v.)	1	0	0
9288	96	18/04/90	1 (Diclofenac,Pro xen)	1	0	0	0	0	0	1 (Decortin H 5mg,)	1	1	1
6239	97	25/10/83	1 (Proxen,Diclofe nac)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
6725	98	12/06/85	1(Diclofenac)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
6496	99	18/09/81	1 (Indomeacin,Di clofenac,Vioxx)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
6575	100	08/03/85	1 (Proxen,Indom etacin,ibuprofe n)	1			1 (Azath.)	1	0	1	1	0	0
6144	101	25/01/80	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1 (Lederlon)	1

Tabelle1

ID-Nr.PATDOK GAP	Patienten nr.	Geburts datum	NSAIDs -1	NSAIDs-1	MTX, Etanercept -2	MTX	Immunsuppressi va (Azathioprin, CyclosporinA) -3	Azathio prin	Cyclosporin A	Steroide (Prednison- Äquivalente)-4	Steroide	Intraartikuläre Steroidinjektion en -5	Injektionen
6205	102	04/09/83	1(Diclofenac 100mg)	1	0	0	0	0	0	1 (Decortin H 5mg,)	1	1	1
8283	103	08/01/90	1 (Celebrex,Diclo fenac,Naproxen)	1	1 (MTX)	1	0	0	0	0	0	1 (Lederlon)	1
7656	104	29/08/82	1(Proxen)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6664	105	25/08/86	1 (Diclofenac 75)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6654	106	14/10/82	1 (Indometacin, Naproxen250m g)	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1
6701	107	26/04/89	1 (Ibuprofen,Dicl ofenac75,Napr oxen)	1	0	0	1 (Azath. 50)	1	0	0	0	1	1